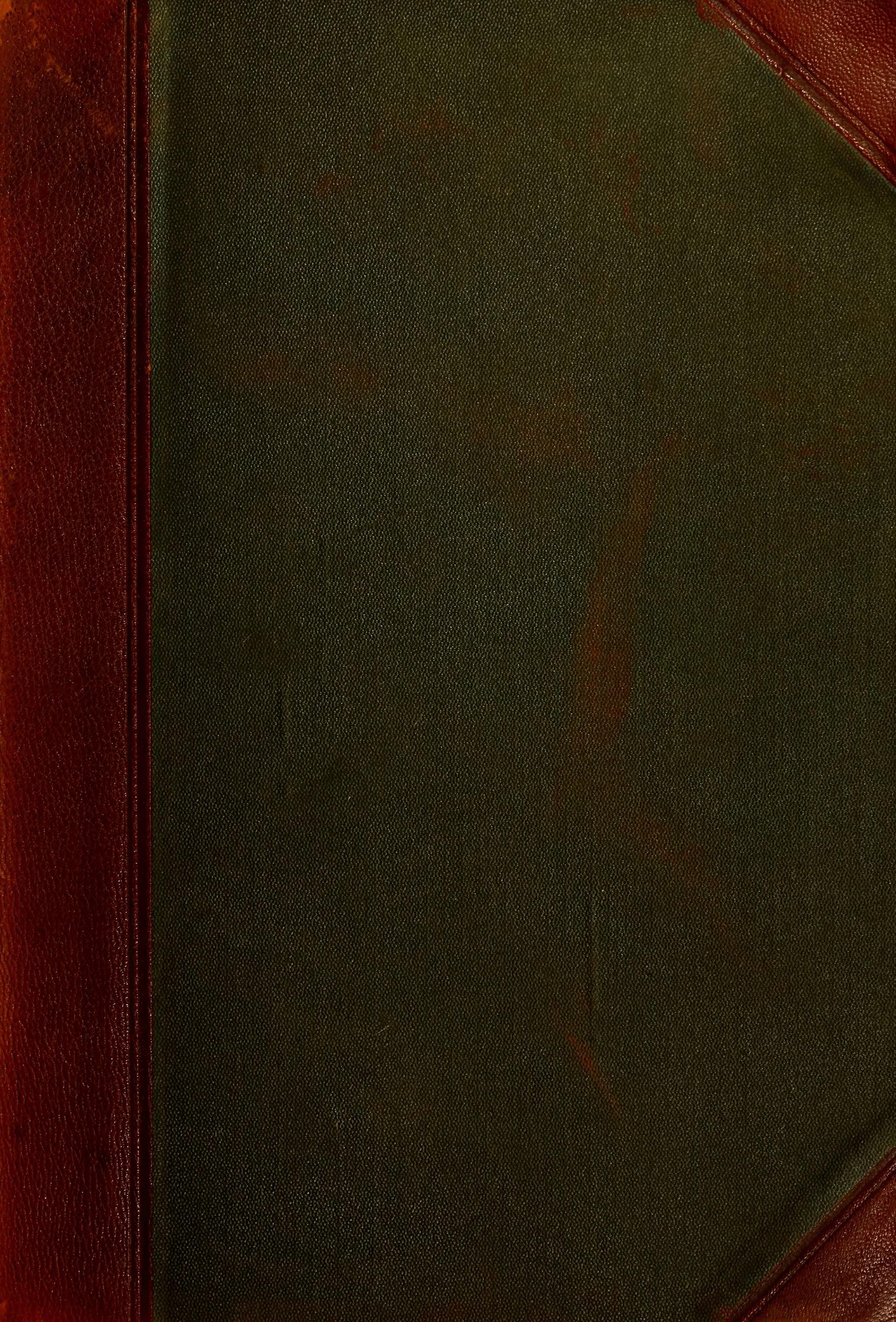






Die

EXPERIMENTELLE BAKTERIOLOGIE

und die

INFEKTIONSKRANKHEITEN

mit

besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre.

EIN LEHRBUCH

für

Studierende, Ärzte und Medizinalbeamte

von

DR. W. KOLLE,
o. ö. Professor der Hygiene und
Direktor des hygienisch-bakteriologischen Institutes
an der Universität Bern,

und

DR. H. HETSCH,
Stabsarzt und
Vorstand der bakteriologischen Untersuchungsstation
des XVI. Armeekorps in Metz.

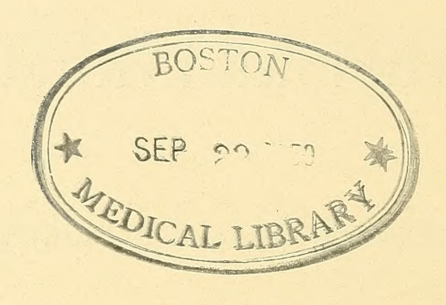
Mit 3 Tafeln und 125 größtenteils mehrfarbigen Abbildungen.

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN
N., FRIEDRICHSTRASSE 105b

WIEN
I., MAXIMILIANSTRASSE 4

1906.



VORWORT.

Als vor einigen Jahren die Verlagsbuchhandlung mit der Anregung, ein Lehrbuch der Bakteriologie herauszugeben, an uns herantrat, sind wir dieser Aufforderung um so eher gefolgt, als uns bei den im Königlichen Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin für Medizinalbeamte und praktische Ärzte abgehaltenen Kursen und Vorlesungen das Bedürfnis nach einem Leitfaden zur Orientierung über das dargebotene Lernmaterial immer wieder vor Augen geführt wurde.

Das vorliegende Werk soll in erster Linie ein kurz gefaßtes Lehrbuch sein. Nicht nur als Einführung in das Studium der Bakteriologie und Infektionskrankheiten für den Lernenden ist es bestimmt, der als Kursist sich mit den Methoden der experimentell-ätiologischen Forschung und deren Ergebnissen vertraut machen will, sondern auch dem praktischen Arzt und Medizinalbeamten, der früher Erlerntes auffrischen und sich über den augenblicklichen Stand der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen unterrichten möchte, wollen wir in knappen Zügen ein übersichtliches Bild der Bakteriologie und der Infektionskrankheiten, deren Erreger bekannt sind, vom Standpunkte des ätiologischen Forschers und Experimentators entwerfen.

In den wenigen Jahrzehnten, die verflossen sind, seit durch die großen Entdeckungen und zielbewußten Arbeiten von *Robert Koch* das Fundament unserer Wissenschaft gelegt wurde, hat sich die Bakteriologie in ungeahntem Maße weiterentwickelt. Die Zahl der auf diesen Gebieten arbeitenden Forscher ist eine außerordentlich große und die Zahl der jährlich veröffentlichten Arbeiten geht in die Tausende. Die Probleme sind in beständiger Bewegung. Deshalb wollten wir im Rückblick alle feststehenden und anerkannten Tatsachen in knapper Form darstellen, damit der Kliniker wie der Praktiker sich rasch orientieren kann.

Es ist klar, daß wir zur Erreichung des von uns gesteckten Zieles alle Fragen, die nicht ganz geklärt sind, ferner Kontroversen und Befunde, die von namhaften Autoren bestritten werden, und alle diejenigen Theorieen und Hypothesen weglassen mußten, die nur den Bakteriologen und Forscher von Beruf oder gar den auf Einzelgebieten spezialistisch arbeitenden Gelehrten interessieren. Die für das Fortschreiten der Wissenschaft und den Fachbakteriologen so wichtigen alles dies behandelnden Einzelstudien und die Namen ihrer Autoren konnten nicht berücksichtigt werden. Denn eine mit Aufzählung aller namhaften Einzelarbeiten durchgeführte Bearbeitung des Stoffes ist nur möglich, wenn zahlreiche Fachmänner sich zusammenfinden, um die vielen Einzelgebiete, jeder sein besonderes, zu bearbeiten. Wer ein solches Nachschlagewerk wünscht, sei auf das Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Jena 1904 bei Gustav Fischer) verwiesen.

Wenn wir vielleicht Autoren nicht genannt haben, deren Namen von einem oder dem anderen der Leser gesucht wird, so dürfte das auf unser Bestreben zurückzuführen sein, Namen nur bei historischen Betrachtungen oder da einzuflechten, wo es sich um Entdeckungen und Tatsachen handelte, die mit bestimmten Namen auch in weiteren Ärztekreisen eng verknüpft sind.

Vor allem lag uns bei der Verarbeitung des umfangreichen Stoffes, der in die äußere Form von Vorlesungen gekleidet ist, daran, eine möglichst leichtverständliche Darstellung aller praktisch wichtigen Ergebnisse zu bringen und so den Inhalt reichhaltig zu gestalten. Das Buch soll dem Praktiker möglichst vielseitige Anregung bieten. Es ist zum Lesen, nicht nur zum Nachschlagen bestimmt. Aus diesem Grunde haben wir die bakteriologischen Methoden, die Herstellung der Nährböden usw. nicht ausführlich behandelt und auch nicht lediglich eine Beschreibung der Mikroorganismen vom biologischen Standpunkt geliefert. Es schwebte uns vielmehr vor, die experimentelle Bakteriologie in ihrer Beziehung zu den Infektionskrankheiten, deren Epidemiologie, Diagnostik, Prophylaxis und Heilung darzustellen. Die modernen Immunitätslehren, vor allem deren praktische Verwertung, die Serumdiagnostik, Serumtherapie, Schutzimpfung, biologische Eiweißdiagnostik sind in zusammenfassenden Kapiteln oder bei den einzelnen Krankheiten eingehend, aber ohne zu viel

theoretische Betrachtungen besprochen. Daß Theorieen, die heuristisch und für das leichtere Verständnis der komplizierten Immunitätsprobleme sich wertvoll erwiesen haben, nicht vernachlässigt sind, zeigt die ausführliche Berücksichtigung der *Ehrlich*schen Theorie, deren großer Wert für jeden mit der Immunität sich Befassenden, mag er Forscher, Lehrer oder Lernender sein, heute wohl allgemein anerkannt ist. Überall, wo theoretische Fragen erörtert werden mußten, ist jede Einseitigkeit nach Möglichkeit vermieden. So sind z. B. neben *Metschnikoffs* Ansichten über Immunität auch diejenigen von *Pfeiffer, Buchner* u. a. besprochen.

Wenn auch das klinisch und pathologisch-anatomisch Wichtigste der Infektionskrankheiten kurz erwähnt ist, so machen die darauf bezüglichen Ausführungen keinen Anspruch auf erschöpfende Darstellung. Denn auch hier kam es uns darauf an, nur das für die Ätiologie Wichtige aus dem klinischen Bilde oder aus dem pathologisch-anatomischen Befunde zu beleuchten, um eine nach diesem Gesichtspunkt abgerundete Darstellung der einzelnen Krankheiten zu geben.

Auf die Beigabe von Mikrophotogrammen haben wir verzichtet. Denn so wichtig die Photogramme von Bakterien und Protozoen für die rein wissenschaftliche Forschung, für Studien des Fachmannes bezüglich der Morphologie sind, so wenig bieten sie dem Anfänger oder dem Praktiker, der sich rasch im Bilde die markantesten Züge mikroskopischer oder makroskopischer Objekte einprägen will. Hier leistet die farbige Zeichnung in möglichst naturgetreuer Wiedergabe der Farben und Formen weit mehr. Und deshalb haben wir auch dem Buche farbige Zeichnungen, die größtenteils von dem wissenschaftlichen Zeichner Herrn Landsberg in Berlin angefertigt sind, beigegeben, und zwar dank dem Entgegenkommen des Verlages ziemlich zahlreiche. Einige Abbildungen sind in Anlehnung an die im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen veröffentlichten gezeichnet. Die Figuren 30 bis 34 und 45 sind nach Abbildungen aus dem vortrefflichen pathologisch-anatomischen Atlas von *Rumpel* und *Kast* gezeichnet worden, die Bilder 23, 70, 71, 74 und 110 entstammen dem nicht minder ausgezeichneten Atlas der Hautkrankheiten von *Jakobi*. Den Autoren der genannten Werke sind wir für die Erlaubnis der Benutzung dieser Abbildungen zu Dank verpflichtet.

Bei der immer mehr erkannten Bedeutung der Protozoen als Krankheitserreger sind diesen Mikroorganismen ein Kapitel für all-

gemeine Protozoenlehre und vier Kapitel für die wichtigsten Protozoenkrankheiten (Malaria, Trypanosen, Amöbendysenterie und Piroplasmosen) gewidmet.

Von den Tierkrankheiten sind nur diejenigen ausführlich behandelt, die zugleich auch Menschenkrankheiten sind, während die Erreger der übrigen Tierseuchen nur kurz und unter besonderer Berücksichtigung ihrer allgemein interessierenden Eigenschaften oder wegen ihrer Beziehungen zur Immunitätslehre besprochen sind.

Bezüglich der Einteilung des Stoffes wäre zu bemerken, daß in den ersten 12 Kapiteln das allgemein für Bakterien (Morphologie und Biologie), Infektion (Wesen, Spezifizität, Vererbung) und Immunität (Gesetze und Theorien) Gültige behandelt ist. In den folgenden Abschnitten (13—53) sind die einzelnen Infektionskrankheiten mit ihren Erregern in Form kurz gefaßter Monographieen behandelt. Bei fast jeder derselben sind nach kurzer historischer Einleitung die Morphologie und Biologie des Erregers, die Diagnostik, die wichtigsten klinischen Symptome und pathologisch-anatomischen Veränderungen, Epidemiologie, Prophylaxis und Serumtherapie dargestellt. Den Schluß des Werkes bildet ein Anhang mit den Vorschriften für Herstellung von Nährböden, Farblösungen und mit einer Zusammenstellung der wichtigsten Färbemethoden für Bakterien und Protozoen.

Möge das Buch das erfüllen, was wir damit erzielen wollten: einen möglichst zusammenfassenden Überblick über die skizzierten Wissensgebiete, deren Studium für den Medizinstudierenden wie für den Arzt heutzutage unentbehrlich ist, zu geben.

Der Verlagsbuchhandlung gebührt unser Dank für die vorzügliche Ausstattung des Buches.

Berlin, im April 1906.

Die Verfasser.

Inhaltsverzeichnis.

1. VORLESUNG.

Mikroskop und mikroskopisches Arbeiten.

An dem Mikroskop unterscheidet man das optische System und das Stativ. Das erstere, bestehend aus Objektiv- und Okularlinsen, ist an dem Stativ so angebracht, daß eine rasche und sichere Einstellung der Linsen auf das zu betrachtende Objekt ermöglicht wird. Am Stativ befindet sich ferner ein Beleuchtungsapparat, welcher es ermöglicht, das Objekt mit einem breiten Lichtkegel von großem Öffnungswinkel zu beleuchten. *Einleitung.*

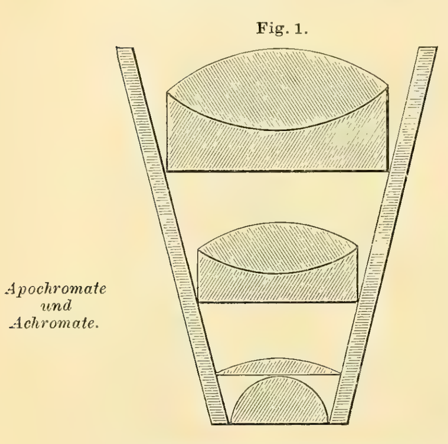
Die Lehre vom Mikroskop ist eine Wissenschaft für sich geworden. Nicht nur das rein Technische der Herstellung der verschiedenen Glassorten, die Kombination der Gläser zu einem Linsensystem, erfordern heutzutage umfassende physikalische und chemische Spezialkenntnisse, sondern auch die theoretischen Grundlagen der Lehre vom Mikroskop haben seit den grundlegenden Untersuchungen von *Abbé* eine so komplizierte Gestaltung angenommen, daß es nur Fachmännern, die sich dauernd und speziell mit diesem Teile der Optik beschäftigen, möglich ist, einen sicheren Überblick über alle einschlägigen Fragen zu erhalten. Es würde weit über den Rahmen dieses Buches hinausgehen, auf die Einzelheiten der verschiedenen modernen mikroskopischen Systeme einzugehen, z. B. auf das Ultramikroskop und das Quarzmikroskop für photographische Aufnahmen mit ultraviolettem Licht. Auch würden hierzu die oft sehr komplizierten physikalischen Formeln herangezogen werden müssen, deren Verständnis eingehende mathematische und optische Detailkenntnisse voraussetzt. Hier können nur einige mehr praktische Gesichtspunkte und die gröbsten Umrisse der Lehre vom Mikroskop besprochen werden, deren Kenntnis für das praktische Arbeiten mit dem Mikroskop unentbehrlich ist (s. Fig. 2).

Der wesentlichste Bestandteil der modernen Mikroskope ist die homogene Immersion. Das Prinzip der Immersion überhaupt wurde in die mikroskopische Technik eingeführt durch *de Amici,* welcher Wasser als Immersionsflüssigkeit benutzte. *Stephenson* hat dann das große Verdienst, die homogene Immersion, d. h. die Immersion der Linsen in Zedernöl zuerst zur Nutzanwendung gebracht zu haben. Der Grad der Vollkommenheit, wie er den heutigen guten Ölimmersionslinsen, namentlich dem apochromatischen Linsensystem innewohnt, ist allerdings erst erreichbar gewesen durch die Forschungen eines *Abbé.* Ihm gelang es *Immersionslinse.*

durch seine genialen Berechnungen und Versuche, die Fehler der älteren Linsensysteme, wie sie bis 1886 konstruiert wurden, auf ein Minimum zu reduzieren, namentlich hinsichtlich der chromatischen Aberration, ferner durch die Einführung eines neuen, nach ihm benannten Beleuchtungsapparates die Leistungen der von ihm erfundenen optisch fast fehlerfreien Systeme (Apochromate) auf das Maximum zu steigern.

Die Immersion in Zedernöl wird homogen deshalb genannt, weil das Zedernöl den gleichen Brechungsindex wie Glas besitzt und daher eine optisch homogene Verbindung zwischen dem Glas, unter oder auf dem sich die Präparate befinden (Deckglas, Objektträger), und dem Linsensystem schafft. Denn auch die Einbettungsflüssigkeit der Präparate (Kanadabalsam) hat annähernd den gleichen Brechungsindex wie Zedernöl und Glas. Luft sowohl wie Wasser, durch welche bei dem Trockensystem oder den Wasserimmersionen die Verbindung zwischen dem Deckglas und der Linse hergestellt wird, haben einen geringeren Brechungsindex als Glas und lenken daher die von dem Objekt kommenden Strahlen ab. Es kann demnach bei Wasserimmersionen und Trockensystemen ein viel kleinerer Kegel von Lichtstrahlen in die Objektivlinse gelangen als bei Ölimmersionen. Die in Fig. 3 gegebene schematische Zeichnung erläutert den Gang der Lichtstrahlen.

Fig. 1.

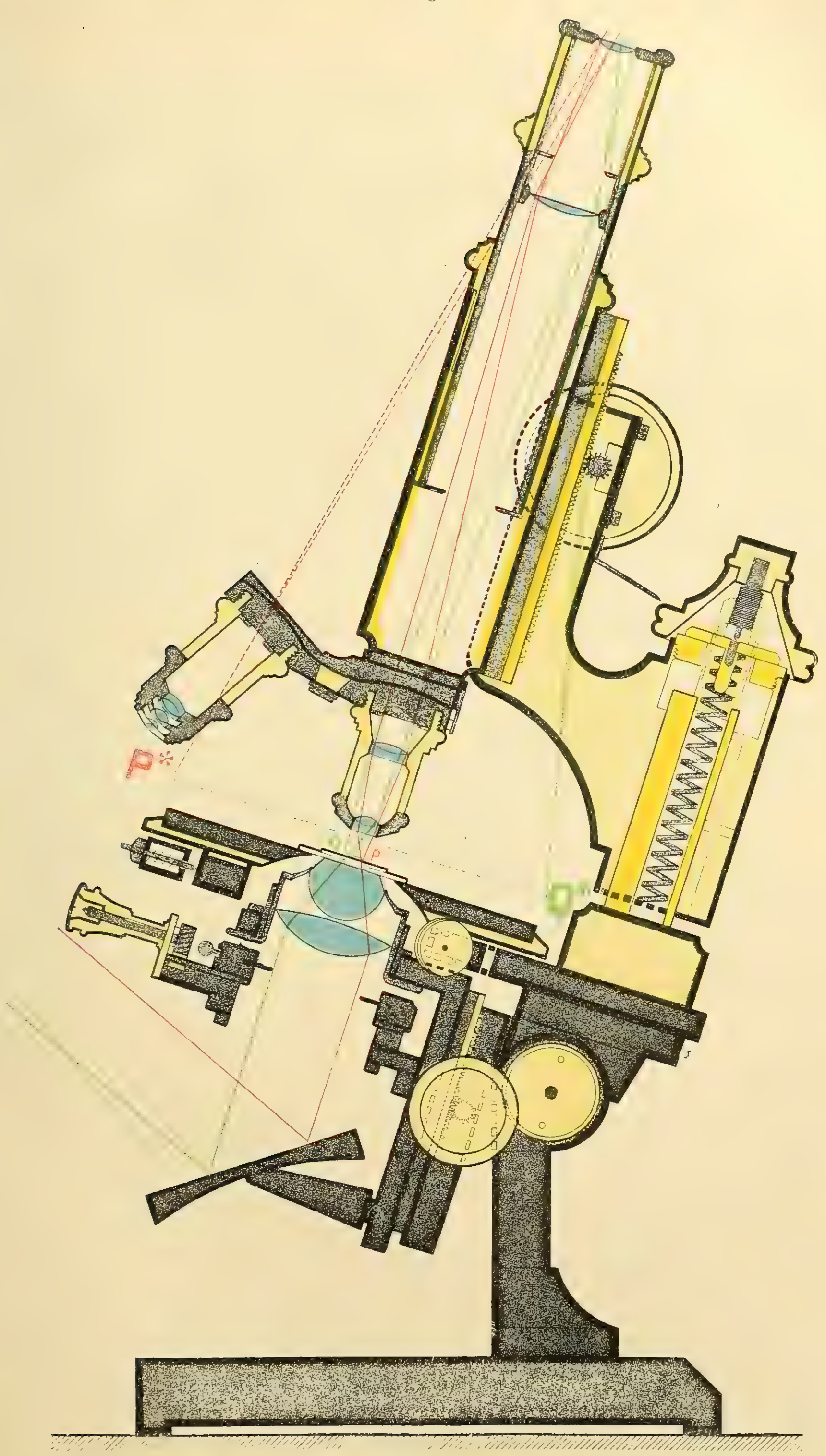


Schematischer Durchschnitt durch die Systeme einer Immersionslinse.

Apochromate und Achromate.

Die Objektivlinsen sind Systeme von Linsen verschiedener Form und Glasart, welche optisch homogen miteinander verbunden und in dem Objektiv gefaßt sind. Die vollkommensten Systeme sind die Apochromate *Abbés*. Diese unterscheiden sich, wie *Czapski* in seiner „Theorie der optischen Instrumente" hervorhebt, von den gewöhnlichen Linsensystemen (Achromate, Aplanate) optisch wesentlich dadurch, daß bei ihnen erstens die sphärische Aberration nicht nur wie bei den gewöhnlichen Linsensystemen (s. Fig. 1) für eine einzige Farbe korrigiert ist, sondern immer für zwei verschiedene Farben des Spektrums, und zweitens dadurch, daß stets drei verschiedene Farben des Spektrums in einem Punkt der Achse vereinigt werden. Durch die Erfüllung der letzten Bedingungen, wodurch also eine hohe geometrische Vollkommenheit der Strahlenvereinigung erzielt wird, wird das sogenannte sekundäre Spektrum der gewöhnlichen Linsen vermieden. Die Apochromate liefern nicht nur scharfe Bilder für die Strahlen einer Farbe, sondern für alle Farben des Spektrums. Bezüglich der Korrektion der chromatischen Aberration ist noch zu bemerken, daß dieselbe in allen zentralen Zonen der Linsen bei den Apochromaten erreicht ist. Bei den chromatischen Systemen ist die Farbenablenkung aber weder in der Mitte noch am Rande der Linsen korrigiert, sondern nur in einer Zone. Und auch in dieser Zone vollkommener Farbenkorrektion wird ein Bildpunkt nur für zwei Farben erzielt, während bei den Apochromaten an allen Zonen des Systems eine Vereinigung von drei Farben in einem Punkte erzielt wird.

Fig. 2.



Querschnitt durch ein Mikroskop und Gang der Strahlen in schematischer Darstellung.
(Klischee von der Firma *E. Leitz* in Wetzlar zur Verfügung gestellt.)

Hieraus ergeben sich für die Apochromaten die Vorteile, daß die Bilder mikroskopischer Präparate fast im ganzen Sehfelde gleich scharf sind und die natürlichen Farben der Objekte unverfälscht wiedergegeben werden. Es ist allerdings nicht möglich, das Bild zu gleicher Zeit am Rand und in der Mitte der Linsen scharf zu sehen, denn die Bildfläche ist gekrümmt. Mit Hilfe der Mikrometerschraube muß derjenige Teil des Bildes, den man betrachten will, scharf eingestellt werden.

Apertur. Die Strahlen, welche in die Objektivlinsen eintreten, bilden einen Kegel, der durch den Öffnungswinkel gemessen wird. Der Scheitel dieses Winkels liegt im Brennpunkt des Linsensystems; er muß, damit die Strahlen das System durchdringen können, natürlich kleiner sein als 180°. Die Kraft einer Linse, mikroskopisch kleine Dinge dem Auge oder der photographischen Platte sichtbar zu machen, d. h. aufzulösen, hängt nun einmal ab von der Größe des Öffnungswinkels der in die Objektivlinse eintretenden Strahlen und zweitens vom Brechungsexponenten. *Abbé* hat gezeigt, daß das Auflösungsvermögen eines Systems proportional ist einer bestimmten Beziehung des Öffnungswinkels und des Brechungsexponenten. Für diese Beziehung hat *Abbé* eine Formel gefunden und für dieselbe zugleich den Ausdruck „numerische Apertur" eingeführt. Die numerische Apertur ist gleich 1·52 (Brechungsexponent des Glases) mal dem halben Sinus des Öffnungswinkels:

$$\text{numerische Apertur} = 1{\cdot}52 \sin \frac{\alpha}{2} \text{ (Fig. 3).}$$

Je größer der Öffnungswinkel ist, desto stärker ist dementsprechend die Auflösungskraft des Systems. Daher sind Trockensysteme und Wasserimmersionen ihres geringeren Öffnungswinkel wegen nicht imstande, dasselbe zu leisten, wie Ölimmersionen.

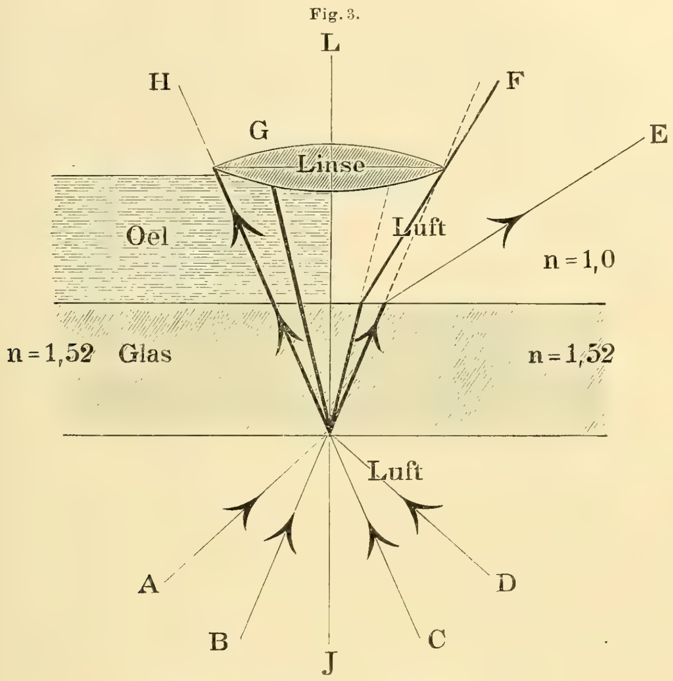
Es hat nun nicht an Versuchen gefehlt, die Leistungsfähigkeit der Objektivlinsen zu erhöhen. Diese hängt ab von dem Auflösungsvermögen der Linsen und der geometrischen Vollkommenheit der Strahlenvereinigung in den Bildpunkten. Durch die Konstruktion der Apochromate von *Abbé* ist bei nutzbarer Vergrößerung die Grenze der Auflösungsfähigkeit des Mikroskops erreicht. — Diese Grenze ist durch die Wellenlänge des benutzten Lichtes mitbedingt. Denn die Bildähnlichkeit mikroskopischer Objekte nimmt stark ab, sobald die Objekte sich in ihrer Größe der Länge der Lichtwellen erheblich nähern.

Eine stärkere Auflösung kann nur durch Licht von kürzerer Wellenlänge erzielt werden, als sie das gewöhnliche weiße Licht besitzt. Tatsächlich leistet blaues Licht mehr als das weiße, dessen gelbgrünliche Strahlen eine größere Wellenlänge haben.

Mikroskop für ultraviolettes Licht. Sehr reich an blauen, violetten und ultravioletten Strahlen neben den sichtbaren sind nun die Funken einer Leydener Flasche. Unter diesen Strahlen, die sich mit Hilfe eines Prismas trennen lassen, haben die ultravioletten Strahlen starke Wirkungen auf die photographische Platte und können also so zur Gewinnung von Bildern der Objekte dienen. In den gewöhnlichen Mikroskopen wird von den kurzwelligen ultravioletten Strahlen zu viel absorbiert. Um nun für diese Zwecke ein brauchbares Mikroskop zu erzielen, mußten die Linsen aus einem Material hergestellt werden, welches die ultravioletten Strahlen durchläßt. Bei dem von *Köhler* und *Rohr* konstruierten Mikroskop für ultraviolettes Licht

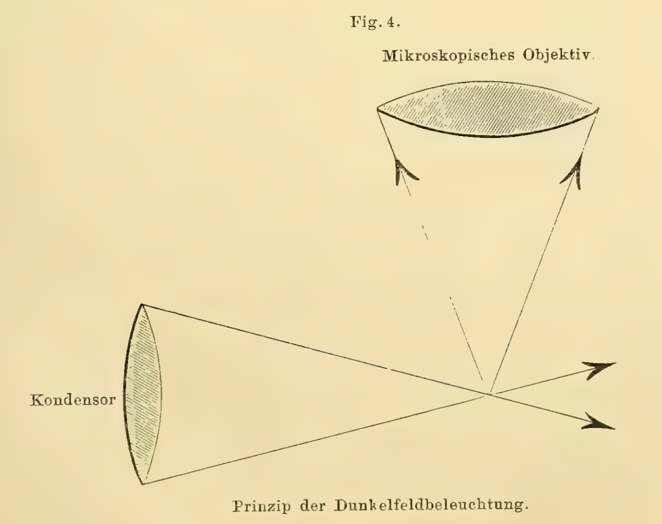
sind die Objektivlinsen aus geschmolzenem Quarz geschliffen. Der Beleuchtungsapparat ist eine Kombination von Bergkristallinsen und Prismen,

Fig. 3.



Ablenkung der Strahlen durch Luft, Glas und Öl.

Fig. 4.



Prinzip der Dunkelfeldbeleuchtung.

durch welche aus dem Bilde des Funkens die ultravioletten Strahlen, und zwar nur eine schmale Linie des Spektrums (Magnesiumlinie, Wellen-

länge 280 μ, und Kadmiumlinie, 275 μ) in die Objektivlinsen geworfen werden.

Auf dem beschrittenen Wege lassen sich theoretisch die Feinheiten von Objekten auflösen und auf dem Umwege der photographischen Platte dem Auge sichtbar machen, welche das gewöhnliche Mikroskop nicht zeigen kann. Aber das Verfahren ist sehr umständlich und die scharfe Einstellung der Präparate schwierig. Durch weitere Verfolgung des Prinzipes gelingt es aber vielleicht, praktisch brauchbare Mikroskope mit noch viel größerem Auflösungsvermögen zu konstruieren.

„Ultramikroskop.“ Während es sich bei dem eben beschriebenen Mikroskop um Erzeugung von wirklichen ähnlichen Bildern der Objekte handelt, werden bei dem sogenannten Ultramikroskop von *Siedentopf* nur die Abstände isolierter Teilchen sichtbar gemacht. Das Prinzip dieses Mikroskops beruht darauf, daß bei Dunkelfeldbeleuchtung, wobei die zentralen Strahlen durch eine Metallscheibe od. dgl. abgeblendet und nur die Randstrahlen wirksam sind, kleinste Teilchen selbstleuchtend gemacht werden. Das geschieht, wenn in das zu untersuchende Objekt Strahlen senkrecht zur optischen Achse des Mikroskopes mittelst eines Kondensors geschickt werden. *Siedentopf* selber drückt das Prinzip eines Mikroskops gemeinverständlich in folgender Weise aus: „Bekanntlich werden Staubteilchen, die in einem abgeschlossenen Raum frei in der Luft schweben, sofort sichtbar, sowie ein Bündel Sonnenstrahlen durch einen Spalt hindurch in das dunkle Zimmer dringt und das beobachtende Auge in einer zu den Sonnenstrahlen annähernd senkrechten Ebene auf die dadurch erhellten Teilchen schaut. Verstärkt man Beleuchtung und Beobachtung durch Anwendung eines Kondensors und eines Mikroskopsystems in der vorstehend dargestellten Anordnung, so hat man im Prinzip ebenfalls meine Methode skizziert“ (Fig. 4).

Das Ultramikroskop ist, da es keine wirklichen geometrischen Abbildungen der Objekte liefert, für bakteriologische Zwecke von keinem großen Werte. Zwar werden, trotzdem das Auflösungsvermögen der Linsen nicht gesteigert ist, ultramikroskopische Teilchen mit Hilfe der ingeniösen Vorrichtung der Belichtung sichtbar gemacht. Aber die Deutung der Bilder ist, weil nur die selbstleuchtenden und mit großen Diffraktionsräumen versehenen kleinsten Teilchen gesehen werden, außerordentlich schwierig. Es ist nicht möglich, an Mikroorganismen mehr morphologische Details nachzuweisen als mit den gewöhnlichen Mikroskopen oder noch unbekannte kleinste Lebewesen mit Sicherheit als solche im Ultramikroskop zu erkennen. Für die Untersuchung von gelösten oder kolloiden Stoffen aber mag das Mikroskop der Chemie gute Dienste leisten, da Abstände der Teilchen erkannt werden, welche nicht viel größer sind, als die Wellenlänge des benutzten Lichtes beträgt.

Wirkung des Mikroskops. Die Objektivlinse entwirft ein reelles umgekehrtes Bild von dem Gegenstande, auf welchen sie eingestellt ist. Dieses umgekehrte reelle Bild kann auf einem Schirm aufgefangen oder mittelst Linsen (Okular) noch einmal vergrößert werden, bevor es in das menschliche Auge gelangt. Je weiter das Okular von der Objektivlinse entfernt ist, desto stärker ist die Vergrößerung. Die Lichtstärke nimmt mit dem Abstand von Okular und Objektiv ab. Die den Mikroskopen für die einzelnen Linsensysteme und Okulare beigegebenen Vergrößerungstabellen, die

mit Hilfe der Berechnung gefunden werden, beziehen sich auf eine Sehweite von 250 *m*, wobei die Tubuslänge meist 160 *mm* beträgt.

Okulare.

Die Okulare bestehen aus zwei voneinander getrennten Linsensystemen (Fig. 5 u. 6). Die dem Objektiv zunächst gelegene Linse hat den Zweck, die divergenten Strahlen des reellen Bildes konvergent zu machen, damit ein größerer Teil derselben von der dem Auge des Beobachters zunächst liegenden Okularlinse aufgenommen werden kann. Diese letztere, eine plankonvexe Linse, macht die Strahlen noch stärker konvergent. Die nach dem Auge des Beobachters zu sich vereinigenden Strahlen werden dann von dem Auge in der umgekehrten Richtung projiziert und erzeugen so im Auge des Beobachters ein umgekehrt virtuelles Bild des Gegenstandes.

Fig. 5.

Gang der Strahlen durch ein einfaches Mikroskop. Nach *Frey*, Das Mikroskop etc.

Die Okulare haben nicht nur den Zweck, die Bilder zu vergrößern, sondern sie dienen auch zur Korrektion von etwaigen Fehlern der Bilder. Selbst bei den Apochromaten sind nämlich in den außeraxialen Teilen des Sehfeldes Farbenfehler verblieben. Die Kompensationsokulare, welche zu den Apochromaten gehören, sind absichtlich vermöge ihrer Konstruktion mit Farbenfehlern am Rande des Sehfeldes in entgegengesetztem Sinne und in dem gleichen Grade wie die Objektivlinsen ausgestattet. Es ist daher mit ihrer Hilfe möglich, diejenigen optischen Fehler, welche in dem von den Objektivlinsen erzeugten Bilde noch vorhanden sind, vollkommen zu kompensieren. Apochromate von *Zeiss* mit Kompensationsokularen liefern die vollkommensten farbenreinen Bilder, welche überhaupt mit den modernen optischen Hilfsmitteln zu erzielen sind.

Abbés Beleuchtungsapparat.

Von der Benutzung von Ölimmersionen untrennbar ist, wenn durchfallende Strahlen verwandt werden, die Benutzung des *Abbé*schen Beleuchtungsapparates. Derselbe besteht aus dem Spiegel und dem *Abbé*schen Kondensor. Der Spiegel ist auf der einen Seite plan, auf der anderen Hohlspiegel. Es gibt drei verschiedene Systeme des Kondensors, die sich in ihren Aperturen unterscheiden. Für das gewöhnliche bakteriologische Arbeiten kommt das System 1·2 und 1·4, für photographische Zwecke diejenigen mit Luftschicht in Frage. Der Beleuchtungsapparat vereinigt die von einer künstlichen oder natürlichen Lichtquelle

kommenden Strahlen, mögen dieselben nun parallel oder konvergent auffallen, so daß in der Ebene des zu untersuchenden Objektes ein Bild der Lichtquelle entsteht. Der Apparat ist so von *Abbé* konstruiert, daß parallel in denselben von unten eintretende Strahlen unmittelbar oberhalb desselben zur Vereinigung gebracht werden, während konvergente Strahlen entsprechend höher zur Vereinigung gelangen. Um deshalb immer in dem stets am selben Ort befindlichen mikroskopischen Objekt ein Bild der Lichtquelle zu erzielen, ist es notwendig, den *Abbé*schen Apparat verstellbar zu besitzen.

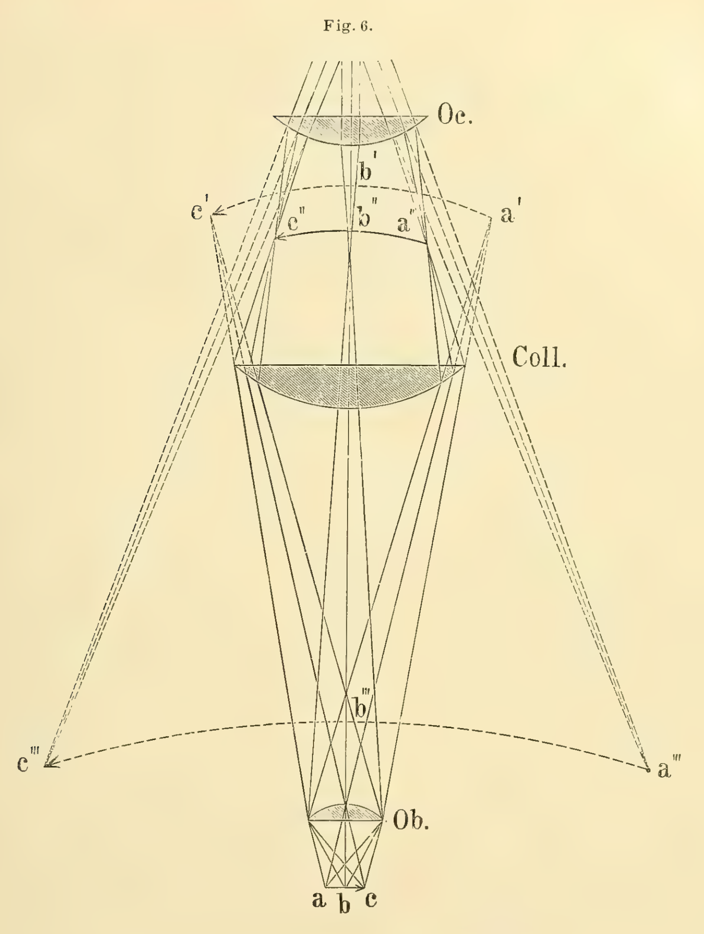
Die Strahlen, welche aus dem *Abbé*schen Apparat austreten, bilden, gleichviel ob konvergente oder parallele Strahlen in ihn eintreten, stets einen Kegel mit sehr großem Öffnungswinkel, wie aus untenstehender Figur ersichtlich ist (Fig. 7). Der Scheitel dieses stumpfen, zirka 120° betragenden Winkels liegt in der Ebene des Präparates. Bei voller Ausnutzung des Kondensors, d. h. also ohne Abblendung der Randstrahlen, wird das Objekt so vom Licht überflutet, daß bei ungefärbtem Präparat das Strukturbild stark verschwindet, ausgelöscht wird. Vortrefflich kann man diese Auslöschung des Strukturbildes an einem ungefärbten Schnitt von tierischem Gewebe beobachten, in dem bei Benutzung des vollgeöffneten *Abbé*schen Apparates, wobei also maximale Beleuchtung vorhanden ist, Einzelheiten der Struktur dem Auge verborgen bleiben. Selbst dem geübtesten Beobachter ist es nicht möglich, die Form der einzelnen Zellen, deren Konturen, die Intrazellularsubstanz zu unterscheiden. Der Grund für diese Erscheinung ist darin zu suchen, daß alle genannten Objektteile sich nicht durch ihre Färbung, sondern nur durch ein verschieden starkes Lichtbrechungsvermögen unterscheiden. Die Konturen der Zellen, elastischen Fasern usw. können also nur durch Diffraktionserscheinungen der Strahlen an ihren Grenzen sichtbar werden. Der aus dem *Abbé*schen Kondensor kommende Lichtkegel verhindert aber die Entstehung von Diffraktion, indem die einander gegenüberliegenden Strahlenbündel sich in ihren Diffraktionswirkungen gegenseitig paralysieren. Das Strukturbild, das also tatsächlich durch den *Abbé*schen Apparat ausgelöscht ist, tritt sofort zutage, sobald die Wirkung der Randstrahlen des *Abbé*schen Kondensors durch Einfügung einer Blende ausgeschaltet wird. Je enger die Irisblende geschlossen wird, desto mehr kommt nur der zentrale Strahlenkegel mit kleinem Öffnungswinkel zur Wirkung; es entstehen an den Grenzen der einzelnen Teile des Objektes Diffraktionsräume, wodurch das Strukturbild sichtbar wird. Ein gefärbtes Präparat wird bei Verwendung des vollen Beleuchtungskegels an Übersichtlichkeit und Hervortreten der Details gewinnen, wenn einerseits die Konturen der ungefärbten Teile ausgelöscht werden und andrerseits die stärker gefärbten Teile (z. B. Zellkerne, Bakterien, Zellmembranen) besonders hervortreten. Durch die Benutzung der Randstrahlen des *Abbé*schen Apparates, also ohne Abblendung und bei maximaler Beleuchtung wird dieser Zweck am besten erreicht werden. An den stärker gefärbten, gewissermaßen klumpigen Teilen wird ein um so differenzierteres Bild erzeugt, je mehr Licht mittelst des *Abbé*schen Apparates in die Ebene des Objektes dringt.

Gang der Strahlen.

Der Gang der Strahlen gestaltet sich folgendermaßen:

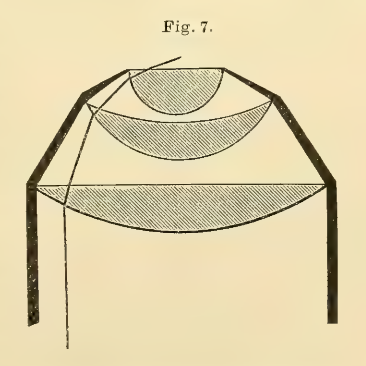
Von dem Objekt *a b c* (s. Fig. 6) würde das reelle umgekehrte Bild *a' b' c'* entstehen, wenn der Gang der Strahlen nicht durch die Kollektivlinse

Fig. 6.



Wirkung der Kollektivlinse. Nach *Frey*, Das Mikroskop etc.

Fig. 7.



Gang der Strahlen durch den *Abbé*schen Beleuchtungsapparat.

unterbrochen würde, durch welche sie in $a'' \, b'' \, c''$ zur Vereinigung und damit zur Erzeugung des umgekehrten reellen Bildes $a'' \, b'' \, c''$ gebracht werden. Dieses reelle Bild wird mit der dem Auge am nächsten liegenden Linse betrachtet, d. h. die von $a'' \, b'' \, c''$ ausgehenden Strahlen werden nach der Achse zu gebrochen. Das Auge sieht die Strahlen dann nicht so, als ob sie von $a'' \, b'' \, c''$ ausgingen, sondern von $a''' \, b''' \, c'''$ und projiziert das virtuelle Bild in diesem Abschnitt des Raumes. Durch die Kollektivlinse wird also das Gesichtsfeld vergrößert.

An der Stelle, an welcher das reelle, von der Kollektivlinse entworfene Bild entsteht, ist in vielen Okularen eine kleine Scheibe angebracht

Das Schema zeigt, wie mit der Verlängerung und Verkürzung des Tubus die Vergrößerung stärker oder geringer ist. Denn mit der Entfernung der Kollektivlinse von der Objektivlinse nehmen die Abstände der Vereinigungspunkte der Strahlen von der optischen Achse zu, d. h. das Bild wird größer.

Praktische Winke.

Eine theoretische Anleitung, wie man ein guter Mikroskopiker wird, läßt sich natürlich nicht geben. Die Übung und unausgesetzte Kritik bei der Deutung mikroskopischer Bilder sind die Hauptmittel, um das mikroskopische Sehen gut zu erlernen und zu beherrschen. Das Studium mikroskopischer Präparate, nicht nur von Schnitten, sondern auch von Bakterienpräparaten, ist keine rein technische oder mechanische Aufgabe, sondern eine geistige Arbeit, zu deren Bewältigung nicht nur das Auge, sondern das Sehzentrum erzogen werden muß. Eine große Hilfe bei dieser Aufgabe leistet das Zeichnen mikroskopischer Objekte, wobei ebenso wie beim Mikroskopieren überhaupt beide Augen offen zu halten sind, und die Mikrophotographie. Für beide Methoden ist die Beherrschung der mikroskopischen Technik unerläßlich. Die Einstellung und Regulierung der Beleuchtung, die Benutzung der Blende, die Wahl der Vergrößerung und der Lichtquelle sind von großer Bedeutung für die Feinheit und Güte der erzielten Bilder. Nur durch Erfahrung und praktische Betätigung läßt sich die Technik beherrschen. Im folgenden soll indessen auf einige besonders wichtige Punkte noch hingewiesen werden.

Die optischen Systeme, deren Prinzipien eben besprochen sind, können nur dann zur vollen Ausnutzung gebracht werden, wenn sie an zweckentsprechenden Stativen angebracht sind.

Die Stative müssen gut gearbeitet sein, um den genannten Zweck zu erfüllen. Von manchen Firmen werden sie neuerdings geradezu luxuriös ausgestattet, wodurch allerdings der Preis des ganzen Mikroskops, bei dem es doch in erster Linie auf die Güte der Linsen ankommt, sehr verteuert wird. Deshalb haben nicht nur die auf dem Gebiete der mikroskopischen Optik führende Firma *Zeiss*, sondern auch andere bekannte und bewährte Mikroskopwerkstätten, wie *Leitz, Seibert, Winkel, Hartnack,* neuerdings versucht, die Stative möglichst einfach zu gestalten.

Der Tisch sollte an allen Stativen, die bei bakteriologisch-mikroskopischen Arbeiten in Frage kommen, nicht zu klein gewählt werden, damit bei Untersuchung von Bakterienkulturen in sogenannten Petrischalen eine Verschiebung des Objektes möglich ist, ohne daß die Schalen herunterfallen. Für länger dauernde Beobachtung lebender Mikroorganismen kann es notwendig werden, dieselben bei höheren Temperaturen (37° C) zu betrachten. Man kann zur Erreichung dieses Zweckes entweder das ganze Stativ mit einer Wärmevorrichtung umgeben oder einen sogenannten „heizbaren Objekttisch“ benutzen. Die Revolvervorrichtung wird am besten nur für 2 Objektive ausreichend gewählt. Bei der Betrachtung der Kulturen in den Petrischalen sind die dreiteiligen Revolver außerordentlich störend, weil man immer mit den Linsen bei der Verschiebung der Kulturen an den Rand der Glasschale anstößt. An jedem Mikroskop befinden sich zwei Schrauben-

vorrichtungen zur Einstellung der Linsen, die an dem ausziehbaren Tubus angebracht sind. Die grobe Einstellung des Tubus wird stets mit dem sogenannten großen Trieb vorgenommen, während die feinere Einstellung mittelst der Mikrometerschraube besorgt wird.

Für das bakteriologische Arbeiten genügen folgende Linsen: eine homogene Ölimmersion (Zeiss' Apochromat 2 *mm* bzw. Achromat $^1/_{12}$, Leitz $^1/_{12}$) und eine schwache Vergrößerung Zeiss AA aa und Leitz III, sowie 2 Okulare Zeiss II und IV, Leitz I und IV. Wer neben den rein bakteriologischen Arbeiten noch histologische Untersuchungen vorzunehmen beabsichtigt, kann mit Vorteil ein Trockensystem verwenden, und zwar Zeiss DD dd oder Leitz Nr. VII.

Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß nur dasjenige durch das Okular gezeigt oder vergrößert werden kann, was bereits in Form eines reellen Bildes von den Objektivlinsen dargestellt ist. Es ist ein weit verbreiteter Irrtum, anzunehmen, daß man durch Verbindung von stark vergrößernden Okularen sich mehr Details eines mikroskopischen Bildes verschaffen kann. Man kann wohl das von den Objektivlinsen entworfene Bild durch stärkere Okulare größer darstellen, als bei Benutzung von schwachen Okularen, aber, will man mehr Details eines mikroskopischen Bildes erzielen, so ist das nur möglich durch Verwendung leistungsfähigerer, d. h. stärker auflösender Objektivsysteme. Für das mikroskopische Arbeiten empfiehlt es sich, mit stark auflösenden Objektiven und schwachen Okularen zu arbeiten. Man hat den Vorteil, daß man lichtstärkere Bilder erhält und um so größere Teile des Gesichtsfeldes zu gleicher Zeit überblickt, je schwächer die Okulare sind. Um Blutpräparate und Schnitte zu durchmustern, sind besondere Okulare angegeben worden von außerordentlich schwacher Vergrößerungskraft. Diese sogenannten „Sucherokulare“ ermöglichen es, große Teile des Gesichtsfeldes innerhalb kürzerer Zeit abzusuchen. Für Messungen dienen die „Meßokulare“, bei denen eine Meßskala eingeritzt ist.

Vielfach wird von geübten und ungeübten Mikroskopikern außer acht gelassen, den *Abbé*schen Beleuchtungsapparat einzustellen. Derselbe ist bei Benutzung von diffusem Tageslicht oder Lichtstrahlen, die von einer mehr als 6 *m* entfernten Lichtquelle herkommen, bis oben hin an das mikroskopische Präparat heranzuschrauben, während bei Benutzung von konvergenten Lichtstrahlen das Linsensystem entsprechend weiter nach unten gebracht werden muß. Überall, wo der *Abbé*sche Beleuchtungsapparat zur Untersuchung gefärbter Objekte, um morphologische Feinheiten an gefärbten Präparaten zu studieren, angewandt wird, muß das Prinzip der maximalen Belichtung angewandt werden.

Es ist also bei der Untersuchung gefärbter Präparate die Regel nie außer acht zu lassen: bei Benutzung von parallelen Strahlen: Planspiegel, Irisblende vollkommen geöffnet, Abbé ganz hoch gestellt; bei Benutzung von konvergenten Strahlen (künstliche Lichtquelle näher als 6 *m*): Planspiegel, Irisblende ganz offen, der *Abbé*sche Beleuchtungsapparat so gestellt, daß ein Bild der Lichtquelle in dem Objekt entsteht.

Bei Untersuchung von ungefärbten Objekten (Plattenkulturen, hängende Tropfen) sind, wenn es sich um die Erzeugung eines Strukturbildes handelt, die Randstrahlen des *Abbé*schen Beleuchtungsapparates

soviel wie möglich auszuschalten, daher Benutzung der Irisblende. Wenn künstliches Licht mit konvergenten Strahlen benutzt wird, empfiehlt sich die Benutzung des Hohlspiegels. Die Weite der Blende und die Stellung des Kondensors muß den Zwecken entsprechend reguliert werden.

Zur Untersuchung der Bakterien unter dem Mikroskop mittelst der Immersion werden vor allem zwei Methoden benutzt: 1. die Untersuchung der ungefärbten Bakterien im hängenden Tropfen und 2. der gefärbten Bakterien in Deckglaspräparaten und Schnitten.

Der hängende Tropfen dient dazu, die Mikroorganismen in ungefärbtem Zustande zu untersuchen, und zwar unter Verhältnissen, unter denen mit Sicherheit die Beweglichkeit oder Unbeweglichkeit der Bakterien festgestellt werden kann. Der hängende Tropfen stellt eine kleine feuchte Kammer dar, in welcher an dem Deckglase der Tropfen mit den Bakterien hängt. Die Verdunstung an der Oberfläche des Tropfens ist eine minimale, und so fehlen die Flüssigkeitsströmungen vollkommen, die stets vorhanden sind, wenn man Bakterien in Flüssigkeit untersucht, die sich zwischen Deckglas und Objektträger befindet. Die Herstellung des hängenden Tropfens und seine Betrachtung im Mikroskop geschieht in folgender Weise: Auf ein Deckgläschen wird ein kleines Tröpfchen Wasser oder Bouillon gebracht; es darf nicht zu groß sein und muß möglichst flach hergestellt werden. In dieses Tröpfchen Flüssigkeit wird eine kleine Menge der Bakterienmasse oder des zu untersuchenden Materials mittelst einer Platinnadel gebracht und gleichmäßig verteilt. Das so beschickte Deckgläschen wird nun mit der Fläche nach unten auf einen hohlen Objektträger gelegt, so daß der Tropfen in der Höhlung desselben sich befindet. Die Ränder der Objektträgerhöhlung waren vorher rings mit Vaseline bestrichen, so daß nach Andrücken des Deckgläschens ein völliger Verschluß entsteht und eine Verdunstung des Tröpfchens unmöglich ist. Der Objektträger wird nun auf den Objekttisch des Mikroskops gebracht und zunächst mit schwacher Vergrößerung, nachdem der *Abbé*sche Beleuchtungsapparat ausgeschaltet und die Irisblende mit Konkavspiegel eingeschaltet ist, der Rand des Tropfens eingestellt. Dann wird ein Tröpfchen Öl auf die Oberfläche des Deckgläschens gebracht und nun die Ölimmersion eingeführt. Die Irisblende wird auf die richtige Weite gestellt und unter Benutzung der Mikrometerschraube langsam der Rand des Tropfens scharf eingestellt.

Die Anfänger haben meist ziemliche Schwierigkeiten mit der Untersuchung des hängenden Tropfens mit starken Systemen. Man muß sich auf die Methode einüben, da sie beim bakteriologischen Arbeiten fast täglich gebraucht wird und geradezu unentbehrlich zur Untersuchung von Mikroorganismen ist.

Die Einstellung des gefärbten Präparates ist verhältnismäßig leichter. Die Herstellung eines gefärbten Präparates vollzieht sich in folgender Weise. Auf ein Deckgläschen, das mit *Cornet*scher Pinzette gefaßt wird, bringt man ein kleines Tröpfchen Flüssigkeit. In diesem werden die Bakterien mit der Platinnadel verteilt, worauf das Tröpfchen auf der Oberfläche des Deckgläschens langsam und vorsichtig verrieben wird. Die entstandene dünne Flüssigkeitsschicht, die das Untersuchungsmaterial in gleichmäßiger Verteilung enthält, läßt man dann an der Luft antrocknen. In analoger Weise verfährt man, wenn man nicht die Bakterienmischung auf dem Deckglase herstellt, sondern bereits fertige

Bakterienmischung oder Gewebssaft auf dem Deckgläschen ausstreicht. Nach dem Trocknen der Flüssigkeitsschicht, dem sogenannten Lufttrockenwerdenlassen, werden die Deckgläschen in der Flamme des Bunsenbrenners oder einer Spiritusflamme durch mehrmaliges langsames Durchziehen fixiert. Nach der Fixierung, die auch durch Alkohol, Äther oder andere Mittel erreicht werden kann, erfolgt die Färbung. Hier kommen die verschiedensten Methoden, wie aus dem Abschnitt über die Färbungsmethoden und die Vorschriften für die Färbung zu ersehen ist, in Frage. Nach dem Abschluß jeder Färbung erfolgt die gründliche Abspülung der Präparate in Wasser. Man trocknet die Deckgläschen dann zwischen zwei Lagen Fließpapier und untersucht sie dann, nachdem sie mit der bestrichenen Seite nach unten mittelst Zedernöl oder Kanadabalsam auf einem Objektträger eingebettet sind. Man kann die Untersuchung auch vornehmen, indem man zwischen Objektträger und Deckglas einen Tropfen Wasser verbringt, dabei muß man sich aber vor Augen halten, daß in diesem Medium alle Bakterien, weil sie quellen, erheblich größer aussehen als in Zedernöl oder Kanadabalsam, weil sie ja infolge der Trocknung geschrumpft sind. Der Kanadabalsam hat als Einschlußmittel alle anderen Verfahren verdrängt. Er darf vor allem keine Säure enthalten, wie dies bei schlechtem Kanadabalsam leider häufig vorkommt; denn die Säuren tragen zur Entfärbung der Dauerpräparate bei. Eingedickter Kanadabalsam darf nur mit Xylol, in dem er löslich ist, verdünnt werden.

Nach jeder Benutzung ist die Ölimmersionslinse, bevor das Mikroskop fortgestellt wird, von dem anhaftenden Ölreste zu reinigen. Es geschieht dies am zweckmäßigsten durch ein mit Xylol wenig befeuchtetes weiches Lederläppchen oder ein feines Leinenläppchen. Daß hierbei, wie überhaupt bei dem Hantieren mit den Objektiven, Lädierungen der Frontlinsen peinlichst zu vermeiden sind, bedarf kaum der Erwähnung.

---

2. VORLESUNG.

Allgemeine Morphologie der pathogenen Mikroorganismen.

Begriff und Einleitung.

Unter „pathogenen Mikroorganismen“ verstehen wir solche kleinste Lebewesen, welche imstande sind, bei Menschen und Tieren Krankheiten hervorzurufen. Sie stehen an der Grenze zwischen Tier- und Pflanzenreich, sind aber in ihrer Art nicht einheitlich, sondern gehören verschiedenen Klassen an.

Die eine Gruppe umfaßt die niedersten einzelligen Tiere, die im Gegensatz zu den höheren Tieren (Metazoa) Protozoen genannt werden. Die zweite Gruppe wiederum repräsentiert die niedrigsten pflanzlichen Gebilde, unter denen als Krankheitserreger die Bakterien (= Spaltpilze, Schizomyceten), die Schimmelpilze (= Fadenpilze, Hyphomyceten) und Hefepilze (= Sproßpilze, Blastomyceten), sowie die Streptotricheen in Frage kommen.

Die Bakterien nehmen unter den pathogenen Mikroorganismen die wichtigste Stelle ein. Sie lassen sich trotz ihrer zahllosen verschiedenen Unterarten wenigstens einigermaßen von gemeinsamen Gesichtspunkten aus betrachten, während bei den übrigen genannten Arten der Mikroorganismen sich unter den einzelnen pathogenen Vertretern derartige Unterschiede finden, daß eine allgemeine Charakterisierung viel schwieriger ist. Es soll deshalb das allgemeine morphologische und im nächsten Kapitel ebenso das allgemeine biologische Verhalten nur für die Bakterien kurz skizziert werden, während die Morphologie und Biologie der pathogenen Schimmel- und Sproßpilze, der Streptotricheen und der pathogenen Protozoen in den einzelnen Kapiteln besprochen werden wird.

Klassifizierung der Bakterien.

Eine Klassifizierung der Bakterien ist nach streng natürlichen, sämtliche Eigenschaften der einzelnen Arten berücksichtigenden Gesichtspunkten nicht möglich, denn es bieten sich überall entweder bezüglich der Ernährungsverhältnisse oder der Beweglichkeit oder der allgemeinen Lebensbedingungen zahlreiche verwandtschaftliche Beziehungen zu Mikroorganismen anderer Gruppen, zu den Protozoen, zu den Streptotricheen usw.

Als zwangloseste Klassifizierung gilt auch heute noch die zuerst von *Ferdinand Cohn* aufgestellte Einteilung, welche die Form der

Einzelzellen und die Form der Verbände, in welchen die Einzelzellen auftreten, zum Ausgangspunkt der Trennung wählt. Die Grundform der einzelnen Bakterienzellen kann eine dreifache sein: 1. die einer Kugel, 2. die eines zylinderförmigen Stäbchens und 3. die eines Schraubenabschnittes.

Nach dieser Einteilung zerfallen die Bakterien in drei Gattungen:

1. Kugelbakterien (Kokken),
2. Stäbchenbakterien (Bazillen) und
3. Schraubenbakterien (Spirillen).

Die Form der einzelnen Arten ist eine konstante, d. h. bei der Vermehrung bilden sich aus Kokken immer wieder Kokken, aus Stäbchen immer wieder Stäbchen und aus Spirillen immer wieder Spirillen. Nur bei dem Teilungsvorgang und häufig auch beim Wachstum unter ungünstigen Ernährungsbedingungen kann vorübergehend eine Änderung der gewöhnlichen Form auftreten, aber das fertige und auf zusagendem Nährboden gewachsene Bakterium bietet immer wieder einen im großen und ganzen konstanten, nur innerhalb der physiologischen Breite schwankenden Typus seiner Art. Auf die wenigen Ausnahmen dieses Gesetzes werden wir später zurückkommen.

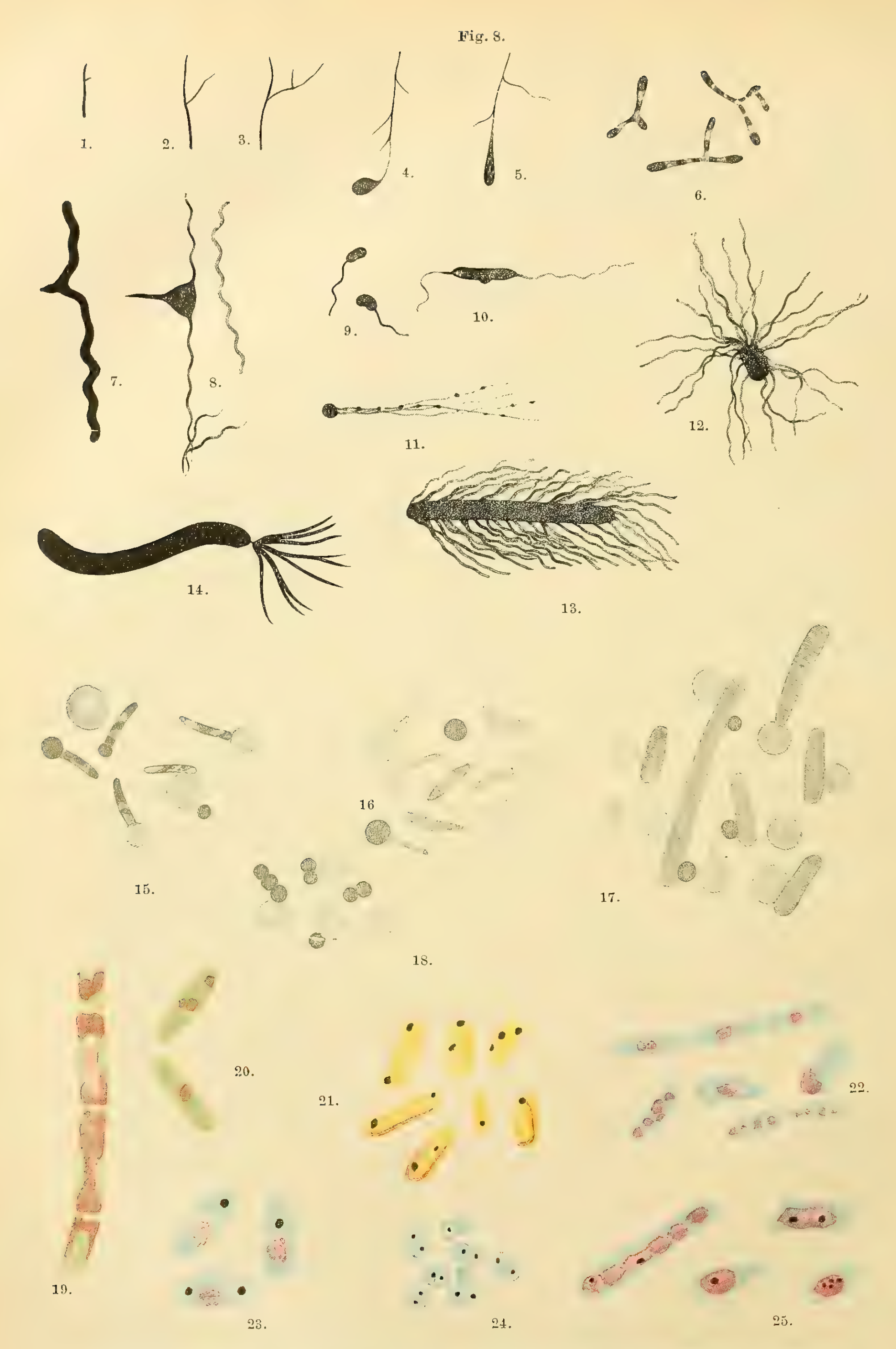
Innerhalb der genannten Klassen unterscheiden sich die einzelnen Spezies hauptsächlich durch die Größenverhältnisse, die mit Hilfe eines Objektmikrometers gemessen werden können.

Kokken. Wenn wir nun die einzelnen Bakterienformen etwas genauer betrachten, so sind zunächst die Kokken kugelförmige Gebilde, deren Größe außerordentlich verschieden sein kann. Die kleinsten Kokken messen etwa $0{\cdot}3\ \mu$ ($1\ \mu = 0{\cdot}001\ mm$) im Durchmesser, während es andrerseits Kokken gibt, die zehnfach größer sind und sich von kleinen Hefezellen kaum unterscheiden lassen. Nicht immer bieten die Kokken das Bild einer ganz runden Kugel, sie sind oft lanzettförmig zugespitzt (z. B. Pneumoniecoccus), oft abgeplattet (z. B. Gonococcus). Weitere Unterschiede ergeben sich nach der Anordnung der Verbände, welche die Einzelindividuen bilden. Da ist zunächst die Doppelform bemerkenswert, die auch bei pathogenen Kokken mehrfach vorkommt: Diplococcus pneumoniae, Gonococcus. Wenn die Kokken sich immer in einer und derselben Richtung teilen, so entsteht das Bild einer Kette: Streptokokken; wenn die Vermehrung zur Bildung unregelmäßiger Haufen führt, so resultiert ein traubenähnliches Gebilde: Staphylokokken.

Die Teilung der Einzelindividuen geht nun aber nicht immer in einer und derselben Ebene vor sich, wie bei den bisher erwähnten Kokken, sondern es kommen auch Formen vor, bei denen zwei senkrecht aufeinanderstehende Teilungsrichtungen in Betracht kommen. Es entsteht dann das Bild von zwei in einer Ebene übereinanderliegenden Kugelpaaren, wie es z. B. der Micrococcus tetragenus bietet. Findet die Teilung in allen drei Ebenen des Raumes statt, so entstehen paketförmige Kokkenhaufen von im ganzen 8, 16, 24 usw. Einzelkokken. Derartige Bildungen nennt man Sarcinen.

Bazillen. Alle Bakterien, welche eine Stäbchen- oder Walzenform aufweisen und einen erheblich größeren Längsdurchmesser als Querdurchmesser haben, bezeichnet man als Bazillen. Je nach dem Verhältnis dieser beiden Durchmesser zueinander unterscheidet man kurze plumpe und lange schlanke Bazillen, ferner je nach der allgemeinen Größe große

Fig. 8.



1.—5. Echte Verzweigungen bei Bakterien, bei 4. u. 5. mit Kolbenbildung (Rotzbazillus). — 6. Echte Verzweigung (Diphtheriebazillus). — 7. u. 8. Echte Verzweigungen bei Spirillen. — 9. Monotriches Bakterium (Choleravibrio). — 10. Amphitriches Bakterium. — 11.—13. Peritriche Bakterien (11. Micrococcus agilis, 12. Typhusbazillus, 13. Bac. Megaterium). — 14. Lophotriches Spirillum. — 15.—18. Plasmolyse und Plasmoptyse (15. u. 16. beim Choleravibrio, 17. beim Milzbrandbazillus, 18. bei Staphylokokken). — 19.—20. Kerne bzw. Kernäquivalente (19. Milzbrandbazillus, 20. Bac. proteus). — 21. *Babes-Ernst*sche Körperchen (Diphtheriebazillus). — 22. u. 25. „Sporogene" Körnchen in Bakterien. — 23. Metachromatische Körnchen und Kernäquivalente. — 24. Kernäquivalente in Kokken (*Nakanishis* Färbung).

und kleine Bazillen. Die größten Formen der Bazillen sind etwa 30 μ lang und 4 μ breit, die kleinsten Formen, die wir mit unseren heutigen optischen Hilfsmitteln erkennen können, weisen eine Länge von zirka 0·4 μ und eine Breite von 0·2 μ auf. Die Form der einzelnen Stäbchen ist nicht immer eine gerade, vielfach ist die Längsachse leicht gebogen, so daß wir gekrümmte, kommaförmige Gebilde vor uns haben. Die Polflächen sind teils gerade, wie z. B. beim Milzbrandbazillus, teils aber auch abgerundet. Wenn kurze plumpe Stäbchen deutlich konvexe Polflächen aufweisen, bieten sie oft ein eiförmiges Aussehen, wie z. B. der Pestbazillus, und werden dadurch eventuell elliptischen Kokken ähnlich. Bei anderen Bazillen sind, abgesehen von den Polflächen, auch die Seitenflächen nicht parallel. Es entstehen dann Keulen- und Hantelformen, wie wir sie beispielsweise bei den Diphtheriebazillen beobachten. Die Teilung der Bazillen findet stets nur in einer Ebene statt, und zwar in der Längsrichtung derart, daß die Teilungsfläche senkrecht zum Längsdurchmesser steht. Auch bei den Bazillen finden wir häufig eine Aneinanderlagerung der neugebildeten Einzelglieder, es entstehen dann Stäbchenketten, z. B. beim Milzbrandbazillus.

Spirillen.

Die Form der Spirillen ist derjenigen eines Korkziehersegmentes ähnlich. Die gefärbten, an ein Deckglas fixierten Spirillen machen meistens den Eindruck von kommaförmigen Gebilden, die nur in zwei Richtungen des Raumes Krümmungen aufweisen, in Wirklichkeit aber sind die Spirillen nach allen drei Richtungen des Raumes hin gekrümmt. Auch die Spirillen weisen die markantesten Unterschiede bezüglich ihrer Größe auf. Wenn die Einzelindividuen mehrere oder viele ausgeprägte Windungen zeigen, wie es z. B. bei der Spezies Undula der Fall ist, dann bezeichnet man diese als Spirillen im engeren Sinne, während man solche Gebilde, die nur einen Teil einer Schraubenwindung darstellen, Vibrionen nennt. Die Teilung erfolgt auch bei dieser Bakterienart stets in der Längsrichtung. Zu größeren Verbänden kommt es bei den Spirillen nicht.

„Pleomorphe“ Bakterien.

Von verschiedenen Autoren wird behauptet, daß es, abgesehen von diesen Grundformen, die sich meist unschwer auseinanderhalten lassen, mehrere Arten von Bakterien gibt, die je nach dem Alter der Einzelindividuen oder nach den Wachstums- und Vermehrungsbedingungen Formen annehmen können, welche nicht scharf ausgeprägt sind und bald Stäbchen, bald Kokken, bald Spirillen gleichen. Man hat sie „pleomorphe Bakterien“ genannt. Mit unseren heutigen Anschauungen über die Formenkonstanz lassen sich diese namentlich von *Zopf* vertretenen Angaben nicht vereinbaren. Offenbar handelt es sich hier nicht um Spaltpilze, sondern um niedere Algen. Unter den pathogenen Mikroorganismen spielen derartige pleomorphe Bakterien keine Rolle.

Variabilität der Bakterien.

Wohl zu unterscheiden von einer solchen Verschiedenartigkeit ist aber die Mannigfaltigkeit innerhalb einer und derselben Grundform („Variabilität“), die uns auch unter den Krankheitserregern mehrfach begegnet. Daß die Einzelindividuen in einer und derselben Kultur häufig individuelle Differenzen aufweisen, kann bei aufmerksamer Betrachtung in jedem Bakterienpräparat gesehen werden. Manche Arten bieten diese Erscheinungen aber in besonders ausgeprägtem Maße, und zwar sowohl in bezug auf die Größe, als auch in bezug auf die Gestalt der einzelnen Exemplare. Ein gutes Beispiel dieser Arten bietet der Pestbazillus,

der bald in kleineren oder größeren, dickeren oder dünneren Stäbchen auftritt, bald als rundliches Gebilde. Auch bei anderen Bakterien ist eine derartige Variabilität beschrieben worden, in geringerem Grade kommt sie z. B. den Influenzabazillen, Streptokokken u. a. zu. Der Bacillus prodigiosus beispielsweise zeigt in einzelnen Exemplaren stets deutliche Stäbchenform, vielfach aber tritt er in derselben Kultur in ganz kurzen, sehr kokkenähnlichen Gebilden auf. Die Gründe für die Variabilität sind uns noch unbekannt. Auf die Güte und Reaktion des Nährbodens kann es nicht allein ankommen, da auch unter den denkbar günstigsten Ernährungsbedingungen die Vielgestaltigkeit beobachtet wird. Daher ist auch die Variabilität von der Bildung von Involutionsformen, die wir später zu besprechen haben, streng zu unterscheiden.

Bestandteile der Bakterienzelle.

Betrachten wir nun die Bestandteile der einzelnen Bakterienzelle! Jedes Bakterium besteht aus einer Protoplasmamasse und einer Membran. Das Protoplasma färbt sich leicht mit allen Anilinfarbstoffen, während die Membran nur durch besondere Färbemethoden nachweisbar ist. Die Frage, ob die Bakterienzelle kernhaltig ist, wird noch umstritten. Nach neueren Untersuchungen, die sich auf die Ergebnisse spezieller Chromatinfärbemethoden an lebenden und toten Bakterien stützen, muß man annehmen, daß in der Tat Kerne oder wenigstens kernähnliche Gebilde in den Bakterien vorkommen. Es gelingt nämlich bei Anwendung der *Romanowsky*schen Färbung (s. Anhang), zwei färberisch sich verschieden verhaltende Bestandteile in dem Bakterienleib nachzuweisen, einen sich rot färbenden, der als Kernsubstanz (Chromatin) aufzufassen ist, und einen zweiten, der die blaue Farbe annimmt und als eigentliches Protoplasma oder, besser ausgedrückt, Entoplasma anzusehen ist. Die Kernsubstanz liegt in einzelnen kugeligen Massen in den Maschen einer feinen, wabenförmig angeordneten Gerüstsubstanz und tritt bei den einzelnen Bakterienarten im Verhältnis zu dem umgebenden Entoplasma mehr oder weniger stark hervor.

Metachromatische Körnchen.

An dieser Stelle ist auch eine Erscheinung zu besprechen, deren Deutung noch nicht sicher erwiesen ist. Es handelt sich um das Auftreten von Körnungen im Inneren des Bakterienleibes, die im ungefärbten Präparat durch ihr starkes Lichtbrechungsvermögen, im gefärbten Präparat aber durch ihre besondere Affinität zu den basischen Anilinfarbstoffen auffallen. Diese als „metachromatische Körnchen“ oder nach ihren Entdeckern „*Babes-Ernst*sche Körperchen“ benannten Gebilde treten besonders deutlich bei Doppelfärbungen hervor. Sie erscheinen z. B. bei der Methylenblau-Bismarckbraunfärbung blau auf braunem Grunde, bei der Karbolfuchsin-Methylenblaufärbung rot in dem sonst blau gefärbten Protoplasma. Man hat diese Körnungen früher als Vorstufen der Sporenbildung angesehen (daher auch die schlechte Bezeichnung „sporogene Körnchen“), auch als Kernäquivalente sind sie aufgefaßt worden. Heute nimmt man an, daß sie Kondensationsprodukte einer besonders leicht färbbaren Substanz des Protoplasmas sind. Die metachromatischen Körnchen finden sich bei verschiedenen Bakterienarten, und zwar treten sie am deutlichsten auf in den lebenskräftigsten Exemplaren, die zur Fortpflanzung in erster Linie berufen sind. Man findet sie daher in Ausstrichpräparaten aus dem kranken Körper sehr viel bei schweren Infektionen, in Kulturen nur, wenn dieselben jung und auf besonders

zusagendem Nährboden gewachsen sind. Häufig liegen sie in zwei getrennten Haufen an den beiden Polenden des Bakteriums. Besondere Bedeutung haben die *Babes-Ernst*schen Körperchen, wie wir später sehen werden, bei der Differentialdiagnose zwischen Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen erlangt.

Die Membran oder Hülle des Bakterienleibes ist als modifiziertes Entoplasma aufzufassen und wird zweckmäßig im Gegensatz zu letzterem „Ektoplasma“ genannt. Sie läßt sich als besonderes Gebilde erst durch bestimmte Färbeverfahren erkennen und ist sonst gegen das Entoplasma nicht deutlich abgegrenzt. Gegen schädigende Einwirkungen ist die Substanz des Ektoplasma ziemlich widerstandsfähig, wenn sie auch nicht, wie man früher annahm, zellulosehaltig ist. Ihre Dicke scheint sehr großen Schwankungen zu unterliegen. Bei den meisten Bakterien läßt sich die Membran überhaupt nicht nachweisen; gut gelingt dies eigentlich nur bei den Kapselbakterien. Durch Aufquellung des Ektoplasma kommt es bei vielen Bakterienarten zur Bildung von Kapseln, die in gefärbten Präparaten als helle Höfe um den intensiv gefärbten Bakterienleib in Erscheinung treten können. Die Kapselbildung tritt besonders schön zutage bei Präparaten, die aus dem Tierkörper stammen, während ihr Nachweis bei Ausstrichen aus Kulturaufschwemmungen nur selten und bei Anwendung ganz bestimmter Färbemethoden gelingt. Über die Bedeutung der Kapselbildung gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander: die einen sehen in ihr einen degenerativen Prozeß der Membran, während andere sie als eine Schutzmaßregel des Bakteriums ansehen, die bei ungünstigen Ernährungsverhältnissen in Wirkung tritt.

Zellmembran.

Kapselbildung.

Bei einer Anzahl von Bakterienspezies ist die Bildung von Kapseln als besonders charakteristisch anzusehen und wird auch differentialdiagnostisch verwendet. Es sind dies die unter dem Namen „Kapselbakterien“ bekannten Mikroorganismen (Bac. capsulatus *Pfeiffer*, Bacillus pneumoniae *Friedländer*, Diplococcus pneumoniae *Fraenkel-Weichselbaum* usw.). Wenn derartige kapselbildende Bakterien in besonderen Verbänden auftreten, so umgibt die Kapsel diese ganzen Verbände.

Zoogloea.

Auch schleimige Interzellularsubstanzen werden nicht selten von Bakterien gebildet. Derartige als „Zoogloea“ bezeichnete Substanzen lassen sich nicht nur im gefärbten Präparat als matt färbbare, zwischen den einzelnen Bakterienverbänden liegende Masse nachweisen, sondern mitunter, beispielsweise bei den Pestbazillen, auch in Kulturen, wo sie der Platinnadel als fadenziehende Substanz anhaften. Bemerkenswerterweise gelingt die Färbung der Interzellularsubstanz nicht immer. Ihre Bildung ist bei bestimmten Bakterien in besonderem Maße ausgeprägt und hat zu der Bezeichnung „schleimbildende Bakterien“ Veranlassung gegeben.

Geißeln.

Ein Teil der Bakterien ist mit Organen begabt, die der Eigenbewegung dienen. Wenn man derartige Bakterien in ungefärbtem lebenden Zustande in einem Tropfen zusagender Nährflüssigkeit untersucht, so sieht man, daß sie sich unter schlängelnden oder wackelnden Bewegungen oft recht schnell von ihrem Platze fortbewegen. Diese Beweglichkeit ist wohl zu unterscheiden von der *Brown*schen Molekularbewegung, die allen kleinsten Körperchen, wenn sie in Flüssigkeiten suspendiert sind, zukommt. Die sogenannte Molekularbewegung besteht in einem Hin- und Herwackeln und bringt die einzelnen Körperchen

kaum von ihrem ursprünglichen Platze fort. Nur dann, wenn sie mit benachbarten Teilchen zusammenstoßen, können sie auf kurze Entfernungen fortgeschleudert werden. Während hier also eine eigentliche Lokomotion nicht statthat, durchwandern die durch besondere Bewegungsapparate ausgezeichneten Bakterien selbständig, d. h. ohne von den Bewegungen der Nachbarelemente oder Strömungen in der Flüssigkeit abhängig zu sein, das Gesichtsfeld. Die Bewegungsschnelligkeit ist allerdings eine sehr verschiedene. Sie kann unter Umständen so lebhaft sein, daß man die Einzelindividuen in ihrer Gestalt kaum erkennen und verfolgen kann, andrerseits aber auch kann sie eine so träge sein, daß sie nur nach längerer Beobachtung von der Molekularbewegung zu unterscheiden ist.

Die Bewegungsapparate der Bakterien nennt man Geißeln. Es sind dies lange, äußerst zarte, wellig aussehende Fäden, die peitschende Bewegungen ausführen und aus dem Ektoplasma entspringen. Zahl und Anordnung der Geißelfäden kann eine sehr verschiedene sein. Man unterscheidet danach

I. Monotricha: Bakterien mit einer einzigen, an einem Pol ansitzenden Geißel (Beispiel: Choleravibrio),

II. Amphitricha: solche mit je einer Geißel an beiden Polenden (Beispiel: bestimmte Vibrionenarten),

III. Lophotricha: solche mit einem Geißelbüschel an dem einen Polende (Beispiel: gewisse Spirillen),

IV. Peritricha: solche mit zahlreichen rings um den ganzen Bakterienleib angeordneten Geißeln (Beispiel: Typhusbazillus).

V. Atricha: geißellose und daher unbewegliche Bakterien (Beispiel: Milzbrandbazillus).

In gefärbten Präparaten sind die Geißeln nicht ohne weiteres sichtbar. Es bedarf vielmehr, da ihre Substanz Farbstoffe sehr schwer annimmt, besonderer Beizverfahren, um sie einer Färbung mit unseren gewöhnlichen Farbstoffen zugänglich zu machen.

Schon bei den geringfügigsten Zerrungen, wie sie bei der Herstellung von Deckglasausstrichen vielfach nicht umgangen werden können, reißen die Geißeln vom Bakterienleib ab. Man findet daher sehr häufig in Präparaten, die nach Geißelfärbungsmethoden behandelt sind, abgerissene und oft zu dicken Zöpfen zusammengeballte Geißelfäden. Zur Geißelfärbung sind ganz junge, höchstens 24stündige Kulturen, die auf zusagenden Nährböden gewachsen sind, am geeignetsten. Um schöne Geißelpräparate zu erhalten, müssen die Bakterien möglichst einzeln liegen und rasch abgetötet werden. Man erreicht beides dadurch, daß man stark verdünnte Bakterienaufschwemmungen herstellt, von denen man ein Tröpfchen auf ein durch Erhitzen fettfrei gemachtes Deckglas bringt und durch Zusatz von Osmiumsäure ein rasches Absterben der darin enthaltenen Keime herbeiführt. Die gebräuchlichsten Geißelfärbmethoden werden im Anhang besprochen werden.

Besondere Wuchsformen. Nachdem wir nun die Form und Struktur der normalen Bakterienzelle im allgemeinen kennen gelernt haben, muß noch besonderer Wuchsformen gedacht werden, die bei bestimmten Bakterienarten im speziellen beobachtet werden und die Verwandtschaft der Bakterien mit höheren Pilzen beweisen. Unter besonderen Umständen kommt es nämlich bei Bakterien, die für gewöhnlich den oben beschriebenen regulären Typus

bieten, zur Bildung von Keulenformen und von echten Verzweigungen, so wie wir sie bei den Streptotricheen (s. später in dem Kapitel „Aktinomykose“) regelmäßig beobachten. Derartige besondere Wuchsformen sind hauptsächlich beim Tuberkelbazillus beschrieben worden, aber auch bei Diphtherie-, Lepra-, Rotz-, Pest-, Tetanusbazillen und vielen anderen Bakterienarten können sie vorkommen. Anfangs faßte man sie als Degenerationsformen auf, man mußte diese Ansicht aber bald fallen lassen, weil sie unter besonders ungünstigen Ernährungsbedingungen, wo die Bildung von Degenerationsformen am ersten zu erwarten wäre, nicht auftreten. Es handelt sich vielmehr zweifellos um echte Wuchsformen, die unter ganz bestimmten, noch nicht genauer bekannten Bedingungen selten auftreten können, und zwar sowohl in Kulturen, wie auch im Tierkörper, wenn der Vermehrung durch Teilung irgendwelche Hemmnisse im Wege stehen. Man hat wegen der Bildung solcher Keulenformen und Verzweigungen die Tuberkelbazillen und jene anderen Arten, bei denen sie vorkommen, zu den Streptotricheen zählen wollen. Dazu liegt aber keinerlei Grund vor, weil für die Charakteristik einer bestimmten Mikroorganismenspezies in erster Linie die normale Wuchsform maßgebend sein muß und nicht Erscheinungsformen, die nur ausnahmsweise vorkommen können.

Wenn soeben von der Bildung echter Verzweigungen die Rede war, so geschah dies im Gegensatz zu den unechten Verzweigungen, die häufig in Präparaten kettenbildender Bakterien als echt imponieren, sich aber bei genauerer Untersuchung als Trennungen von Scheinfäden feststellen lassen.

Involutionsformen.

Von den soeben beschriebenen besonderen Wuchsformen scharf zu trennen sind die Degenerations- oder Involutionsformen, zu welchen Bakterien auswachsen, die unter ungünstigen Wachstums- und Lebensbedingungen stehen. Wenn in alten Kulturen der Nährboden durch die von den Bakterien während ihres langen Wachstums gebildeten Stoffwechselprodukte und die Veränderung der Reaktion verschlechtert und die für die Weiterentwicklung der Kultur notwendigen Nährstoffe verbraucht sind, dann werden die Bakterienzellen in allen ihren vitalen Erscheinungen schwer geschädigt und sterben allmählich ab. Die Schädigungen machen sich zunächst in der äußeren Form geltend. Die Zellen quellen auf, werden dicker und nehmen mitunter die eigenartigsten Formen an. Das Protoplasma verliert seine leichte Färbbarkeit, im Innern treten Vakuolen auf, die Grenzen der Zellen werden undeutlich. Besonders schön lassen sich die Degenerationsformen beim Pestbazillus demonstrieren, wenn man ihn auf Salzagar züchtet; da letzterer ein dem genannten Bakterium sehr wenig zusagender Nährboden ist, bilden sich von vornherein die abenteuerlichsten Gestalten, hefezellenähnliche, dicke, blasige, geigenbogenförmige Gebilde usw., die ohne weiteres niemand als zu dem typischen polgefärbten Pestbazillus zugehörig betrachten würde.

Die Formen der Involutionserscheinungen hängen auch davon ab, ob zuerst die Wachstums- oder zunächst die Vermehrungsenergie geschädigt ist. In ersterem Falle kommt es beispielsweise bei Bazillen vielfach nur zur Neubildung kokkenartiger Gebilde, in letzterem Falle treten ganz unregelmäßige, stäbchenartige Formen auf, die sich zu eigenartigen Scheinfäden auswachsen.

Sporen der Bakterien.

Während, wie wir eben gesehen haben, bestimmte Bakterienarten unter ungünstigen Ernährungsverhältnissen allmählich absterben, ist anderen in diesem Falle durch die Bildung von Dauerformen die Möglichkeit gegeben, sich lebensfähig zu erhalten. Diese Dauerformen, auch Sporen genannt, entstehen im Innern des Bakterienleibes. Es sind morphologisch wohlcharakterisierte, kuglige oder elliptische Gebilde, die gegen äußere Schädigungen jeder Art äußerst widerstandsfähig sind und, wenn sie in günstige Lebensbedingungen kommen, zu der für die betreffende Bakterienart charakteristischen vegetativen Form auswachsen.

Nicht alle Bakterienarten sind zur Bildung derartiger Dauerformen befähigt, unter den pathogenen Arten nur der Milzbrandbazillus und die Erreger des Tetanus, des malignen Ödems und des Rauschbrands.

Sporenbildung tritt im allgemeinen nicht ein, solange die Bakterien unter günstigen Lebensbedingungen stehen, solange sie genügend Nährstoffe haben und sich ungestört durch irgendwelche schädigenden Einflüsse vermehren können. Erst wenn das Nährmaterial verbraucht oder durch die eigenen Stoffwechselprodukte der Bakterien verschlechtert ist, treten Dauerformen auf. Wichtig ist die Erfahrungstatsache, daß die pathogenen sporenbildenden Bakterien im lebenden Tierkörper niemals Sporen besitzen. Es müssen, wenn es zur Sporenbildung kommen soll, gewisse Bedingungen erfüllt sein, die in erster Linie von dem Temperatur- und Sauerstoffbedürfnis der einzelnen Arten abhängig sind.

Auch wenn in einer Kultur alle Bedingungen zur Bildung von Dauerformen erfüllt sind, treten solche doch nicht in allen Exemplaren derselben auf, sondern nur in den lebenskräftigsten, die zur Erhaltung der Art berufen sind.

Die Sporen der Bakterien sind durchweg endogene, d. h. sie entstehen im Innern der Bakterienzelle. Meist bildet eine Bakterienzelle nur eine Spore, nur in seltenen Fällen kann eine zweite Spore in demselben Bazillus entstehen. Die Form und Lage der Sporen ist für die einzelnen Bakterienarten konstant. Sie sind entweder mittelständig, wie z. B. beim Milzbrandbazillus, oder endständig, wie beim Tetanusbazillus. Die Sporen des Milzbrandbazillus sind nicht dicker wie der Bazillus selbst; in anderen Fällen aber übertrifft der Durchmesser der Spore den Breitendurchmesser der Mutterzelle, es entsteht dann eine Auftreibung der letzteren an der Bildungsstelle der Spore. Derartige Formen hat man wegen ihrer Ähnlichkeit mit einer Spindel Clostridium-Formen (κλωστηρ = die Spindel) genannt. Wenn endständige Sporen an Dicke die ihrer Mutterzelle übertreffen, entstehen Stecknadel- oder Trommelschlägerformen („Köpfchensporen"), wie z. B. beim Tetanusbazillus.

Die Sporen erscheinen, wie man bei Betrachtung in ungefärbtem Zustande beobachten kann, zuerst als hellichtbrechende Körperchen im Innern des Protoplasmas und nehmen allmählich an Größe zu, bis sie die Hauptmasse der Mutterzelle in sich aufgenommen haben und fertig ausgebildet sind. Darauf verquillt der Rest der Mutterzelle und löst sich auf, so daß die Sporen nach kürzerer oder längerer Zeit völlig frei werden. Wenn man sporenhaltige Bakterien in gewöhnlicher Weise färbt, nehmen die Sporen den Farbstoff nicht an, sondern erscheinen als scharf begrenzte Lücken im Innern des gefärbten Protoplasmas. Um sie zu färben, bedarf es besonders intensiv wirkender Prozeduren, z. B. der Anwendung konzentrierter Farbstoffe in heißem Zustande oder

während sehr langer Zeit. Wenn die Sporen aber einmal gefärbt sind, dann geben sie den Farbstoff an Entfärbungsmittel nur sehr schwer wieder ab. Auf diesem Verhalten beruhen die Sporenfärbungsmethoden, bei denen eine Kontrastfärbung zwischen Sporen und Bakterienprotoplasma bezweckt wird. Sehr schöne Bilder solcher Kontrastfärbung erzielt man bei Anwendung der *Klein*schen Sporenfärbungsmethode (s. Anhang!).

Die einzelne Spore besteht aus der Sporenmembran und dem Sporenplasma, das im Innern nach neueren Untersuchungen wieder einen Kern enthält. Manche Forscher nehmen sogar eine doppelte Sporenmembran an, eine derbelastische äußere (Ektoplasma), die bei der Auskeimung zerreißt und dem austretenden jungen Bazillus vielfach noch kappenartig aufsitzt, und eine feinere innere, die später die Außenhülle des neugebildeten Bazillus wird.

Die Auskeimung der Sporen erfolgt nach dem Zerfall der Mutterzelle und dem Freiwerden der Spore derart, daß die Spore allmählich ihren Glanz verliert, sich in die Länge streckt und schließlich die Sporenmembran sprengt. Bei bestimmten Bakterienarten reißt die letztere an dem einen Polende ein, bei anderen in der Mitte der Längsseite, man unterscheidet danach polare und äquatoriale Sporenauskeimung.

Die Sporen sind gegen alle äußeren Schädlichkeiten, physikalische sowohl wie chemische, unvergleichlich viel widerstandsfähiger als die vegetativen, d. h. durch Teilung sich vermehrenden Formen der Bakterien.

Außer den soeben besprochenen endogenen Sporen nahmen früher einige Autoren auch noch die Bildung von sogenannten „Arthrosporen" (Gliedersporen) an, die allen denjenigen Bakterienarten eigentümlich sein sollten, bei denen endogene Sporen nicht nachweisbar waren. Den Arthrosporen wurde, trotzdem sie in der Form von den gewöhnlichen vegetativen Formen nicht wesentlich abweichen, höchstens etwas größer sein sollten, eine besondere Widerstandsfähigkeit zugesprochen. Wie die neueren Forschungen ergeben haben, ist die Annahme derartiger Arthrosporen durchaus unberechtigt. Jene resistenteren Exemplare sind nur die lebenskräftigsten Elemente einer Kultur, sie sind durch keine besonderen Merkmale charakterisiert und bieten auch nicht annähernd eine derartige Widerstandsfähigkeit wie die endogenen Sporen. Wir müssen also annehmen, daß sämtliche Dauerformen der Bakterien endogenen Ursprungs sind.

Wenn wir die morphologischen Verhältnisse der Bakterien, die hier in kurzen Umrissen gezeichnet wurden, überblicken, so sind sie wohl scharf genug ausgeprägt, um die Bakterien der einen oder anderen Klasse, derjenigen der Bazillen, Kokken oder Spirillen einzureihen. Aber zur Differenzierung der Arten innerhalb der großen Klassen sind sie nur von untergeordnetem Werte. Hier treten die kulturellen Merkmale, die biologischen Eigenschaften und Fähigkeiten in ihr Recht. Namentlich die Immunitätsreaktionen, zu welchen die Bakterien in fast ausnahmslos streng spezifischen Beziehungen stehen, haben sich mehr und mehr als brauchbar bei der Aufstellung eines natürlichen Systems der Bakterien gezeigt.

---

3. VORLESUNG.

Allgemeine Biologie der pathogenen Mikroorganismen.

Begrenzung des Stoffes. Wenn im folgenden ein kurzer Überblick über die allgemeine Biologie der Mikroorganismen gegeben wird, so sind davon die Protozoen ausgenommen. Die für diese geltenden allgemeinen biologischen Tatsachen sollen in einem besonderen Kapitel weiter unten (Allgemeine Morphologie und Biologie der Protozoen) abgehandelt werden. Sowohl die Lebensbedingungen wie die Lebensäußerungen der Mikroorganismen sind außerordentlich verschieden. Auf den Differenzen in den Lebensbedingungen und der Prozesse, die wir als Lebensäußerungen bezeichnen, beruht der Unterschied der einzelnen Arten. In diesem allgemeinen Kapitel ist es nur möglich, eine Anzahl von Gesichtspunkten herauszugreifen, welche einer größeren Anzahl von Mikroorganismen, Bakterien, Sproß- oder Schimmelpilzen gemeinsam sind. Die Beschreibung der speziellen Lebensäußerungen und Lebensbedingungen der Mikroorganismen bildet ja den Inhalt derjenigen Kapitel dieses Werkes, welche mit den einzelnen pathogenen Mikroorganismen sich beschäftigen. In diesem Kapitel müssen Tatsachen mitgeteilt werden, die bei den nicht als Krankheitserreger in Betracht kommenden Bakterienarten, den Saprophyten, gefunden sind und Geltung haben. Gerade bei den Saprophyten ist es besonders leicht, gewisse Vorgänge gut zu studieren, deren Beobachtung bei den pathogenen Mikroben mit großen Schwierigkeiten verknüpft ist. Es werden aber auf diese Weise allgemeine Gesichtspunkte gewonnen, die für die Untersuchung auch der pathogenen Mikroorganismen von Bedeutung sind.

Bewegungsfähigkeit. Eine weit verbreitete Eigenschaft der Mikroorganismen ist die Beweglichkeit. Sie wird vermittelt durch Bewegungsorgane, die sogenannten Geißeln, deren Anordnung am Bakterienleib im vorigen Kapitel auseinandergesetzt ist. Die Bewegungsfähigkeit der einzelnen Arten ist in hohem Maße abhängig von den Medien, in welchen sie sich befinden. Eine ganze Anzahl Stoffe haben Einfluß auf die Richtung, in welcher die Bewegung der in einer Flüssigkeit frei verteilten Mikroorganismen stattfindet. So wirken gewisse Säuren direkt anziehend auf verschiedene Mikroben, während sie andere abstoßen. Taucht man z. B. ein Kapillar-

röhrchen mit Apfelsäurelösung in eine Aufschwemmung von verschiedenen Bakterien, so sammeln sich einige Arten an der Öffnung der Kapillare an, während andere abgestoßen werden. Man hat diese Vorgänge, bei denen also den Mikroorganismen infolge chemischer Prozesse eine bestimmte Bewegungsrichtung gegeben wird und wo eine Ansammlung an denjenigen Punkten stattfindet, an welchen die anziehende in größter oder die abstoßende Substanz in geringster Konzentration sich befindet, als positive bzw. negative Chemotaxis bezeichnet.

Wachstum auf Nährböden.

Die Vermehrungsfähigkeit auf zusagenden künstlichen Nährböden ist eine für alle Mikroorganismen gemeinsame Lebensäußerung. Nur bei einer ganz kleinen Zahl von Bakterienarten ist es bis jetzt nicht gelungen, sie auf künstlichen Nährböden zur Vermehrung zu bringen. So ist es z. B. nicht gelungen, verschiedene in der Mundhöhle und im Darm von Menschen und Tieren vorkommende Bakterienarten, namentlich Spirillen, zu züchten. Alle Mikroorganismen verändern beim Wachstum die Nährböden, die mannigfaltigsten chemischen Prozesse hervorrufend. Eine konstante Begleiterscheinung dieser Vorgänge ist die Bildung von Säure und Alkali. Man kann die Mikroorganismen nach ihrer Eigenschaft, Säure oder Alkali auf künstlichen Nährböden zu bilden, direkt in zwei Gruppen trennen.

Vermehrung im Tierkörper.

Nicht nur auf künstlichen Nährböden vermehren sich die Mikroorganismen, sondern auch im Körper des lebenden Tieres gelangen sie zur Ansiedlung und Vermehrung. Bei allen denjenigen Mikroorganismen, welche imstande sind, in das menschliche oder tierische Gewebe einzudringen und hierbei krankmachende Vorgänge auslösen, die sich durch direkte oder indirekte Wirkung (Gift), in Störungen der Funktionen einzelner Organe oder des Gesamtorganismus äußern und zu anatomischen Veränderungen führen können, spricht man von pathogenen Mikroorganismen (Menschen- bzw. Tierpathogenität).

Plasmolyse und Plasmoptyse.

Sowohl auf künstlichen Nährböden, wie im Tierkörper kommen zwei Lebensäußerungen in ausgedehntem Maße zur Beobachtung, die zu dem Untergang der Bakterien, Sproßpilze etc. in engster Beziehung stehen. Es sind das die Plasmolyse und Plasmoptyse. Unter Plasmolyse versteht man die Auflösung des Plasmas der Mikroorganismen. Es handelt sich hier im wesentlichen um einen Zerfallsvorgang; die Leibessubstanz der Bakterienzellen oder Sproßpilze bildet Körnchen, retrahiert sich auf einzelne Partien, die unter Umständen restlos der Auflösung verfallen. Bei der Plasmoptyse handelt es sich um eine mehr oder minder rasch erfolgende Ausstoßung der Leibessubstanz oder eines Teiles derselben aus dem Innern der Mikroorganismenzelle. Die Plasmoptyse wird vor allen Dingen bei denjenigen Keimen in Frage kommen, welche direkt mit einer deutlich abgegrenzten Membran versehen sind. Beide Vorgänge, die Plasmolyse wie die Plasmoptyse, spielen sich in ausgedehntem Maße überall da ab, wo die Mikroorganismen zugrunde gehen, also in fast allen älteren Bakterienkulturen, in denen Involutionsformen und Degenerationsformen auftreten. Auch im Tierkörper findet das Zugrundegehen der pathogenen und der saprophytischen Keime, wenn letztere in größerer Menge einmal in die Gewebe gelangt sind, in der einen oder anderen Weise statt. Die Ursachen der Plasmolyse und Plasmoptyse können sehr verschiedenartige sein. Es

ist deshalb nicht erlaubt, aus dem Vorgang selbst Schlüsse auf das auslösende Agens zu ziehen.

Physikalische Leistungen. Auch die Auslösung physikalischer Phänomene gehört zur Lebensäußerung mancher Mikroorganismen. Es ist hierher das Auftreten von Stoffen, die Fluoreszenz bedingen, zu rechnen. Auch die Phosphoreszenz, d. h. die Fähigkeit der Mikroorganismen, zu leuchten, ist ja ein physikalisches Phänomen. Alle Mikroorganismen erzeugen beim Wachstum Wärme. Es handelt sich oft um recht erhebliche Leistungen. Es sei nur an die starke Erwärmung von Mist, Heu u. dgl. als Folge der Bakterienwucherung erinnert. In letzter Instanz liegen allen diesen Vorgängen, auch wenn sie mehr physikalischer Natur sind, ebenso wie z. B. der Wärmeerzeugung bei den Zellen höherer Organismen, doch chemische Prozesse zugrunde.

Einleitung chemischer Prozesse. Diese chemischen Vorgänge, die von Mikroorganismen ausgelöst werden, sind von der größten Bedeutung für das gesamte organische Leben, denn Verwesung und Fäulnis, wodurch der Kreislauf der organischen Substanzen ermöglicht wird, die Herstellung vieler Nahrungs- und Genußmittel sind ohne Mikroorganismen nicht möglich. Sie sind zum Teil sehr komplizierter Natur und unserer Kenntnis noch keineswegs völlig erschlossen. Namentlich gilt dies von denjenigen Vorgängen, welche seitens der pathogenen Mikroorganismen innerhalb des Tierkörpers ausgelöst werden.

Fast alle Mikroorganismen, namentlich auch die pathogenen, erzeugen Schwefelwasserstoff, und zwar vorzugsweise aus organischen Schwefelverbindungen. Je nach dem Gehalt der Nährmedien an organischen Schwefelverbindungen und der Art der Schwefelbindung schwankt auch quantitativ die Bildung des genannten gasförmigen Produktes; sie bleibt aber fast stets eine sehr geringe. Der Nachweis wird am einfachsten durch Prüfung mit Bleizuckerpapier erbracht, das sich bei Anwesenheit von Schwefelwasserstoff infolge der Bildung von Schwefelblei schwarz färbt. Fast ebenso regelmäßig wie Schwefelwasserstoff werden Sulfide, darunter Mercaptan, von den meisten Mikroorganismen gebildet.

Enzyme und Fermente. Die Wirkung der Mikroorganismen auf Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette ist eine sehr vielgestaltige. Sie geschieht meist durch besondere Stoffe, die entweder in den Bakterienzellen vorhanden sind und nur beim Zugrundegehen der letzteren frei oder aber von den Mikroorganismen in ähnlicher Weise wie von den Drüsenzellen die spezifischen Fermente, z. B. Ptyalin, Pankreatin usw. sezerniert werden und so in die Nährflüssigkeit übergehen. Bei anderen Mikroorganismen, wie z. B. den Hefen, geht die Zersetzung so vor sich, daß die Nährflüssigkeit in die Zelle diffundiert (Zucker), dort zersetzt wird und daß dann die Zersetzungsprodukte ausgeschieden werden (Alkohol, Kohlensäure). Es handelt sich um Fermente und Enzyme. Mit Hilfe dieser Stoffe zerlegen die Mikroorganismen die organischen Verbindungen. Es entstehen eine ganze Reihe von Abbauprodukten einfacher wie auch sehr komplizierter chemischer Struktur. Nur in wenigen Fällen ist es gelungen, alle Phasen der hierbei sich abspielenden chemischen Prozesse zu verfolgen. Es hat sich auf Grund der neueren Forschungen herausgestellt, daß allen diesen verschiedenen Prozessen, die in wechselseitiger Beziehung stehen und in gewissem Grade gesetzmäßig von-

einander abhängig sind, bestimmte und spezifische Enzyme entsprechen. In früherer Zeit machte man einen Unterschied zwischen Fermenten und Enzymen. Als Fermente wurden die geformten oder organisierten zelligen Elemente (z. B. Hefezellen), unter Enzymen die ungeformten Stoffe (z. B. Speichel, Pankreassaft usw.) verstanden, welche die Fähigkeit haben, eine hydrolytische Spaltung bei Körpern höherer Molekularstruktur zu erzeugen, ohne daß eine nennenswerte Abschwächung der Wirksamkeit der Fermente und Enzyme eintritt. Die scharfe Unterscheidung zwischen geformten und ungeformten fermentartigen Körpern hat heutzutage nicht mehr die praktische Bedeutung, sobald einmal der Nachweis geführt war, daß in letzter Instanz die Fermente wie die Enzyme mit Hilfe chemischer Körper wirken. So konnte *Buchner* zeigen, daß die fermentative Wirkung von Hefe auf dem Vorhandensein eines in den Hefezellen enthaltenen Enzymes, der Zymase, beruht. Die sogenannten geformten Fermente der älteren Autoren sind meist Mikroorganismen, die Enzyme sezernieren. Die ungeformten Fermente älterer und neuerer Autoren sind die Enzyme, auf deren Wirkungen alle sogenannten fermentativen Vorgänge beruhen.

Eigenschaften verschiedener Enzyme.

Über das Wesen der Enzymwirkung sind viele Theorien aufgestellt, die zu einer völlig befriedigenden Erklärung allerdings bisher noch nicht geführt haben. Es würde in das Gebiet der schwierigsten chemischen Probleme führen, die Einzelheiten der Enzymtheorien aufzuführen. So wenig über das Wesen der Enzymwirkung bekannt ist, so gering ist unsere Kenntnis der Chemie der Enzyme selbst. Man weiß nur, daß es hochmolekulare Körper sind, die eiweißähnliche Eigenschaften aufweisen. Sie sind in Wasser, Glyzerin und verschiedenen Salzlösungen lösbar, leicht ausfällbar und werden ebenfalls leicht durch heterogene Niederschläge mitgerissen. Sie entfalten ihre Wirksamkeit nur innerhalb Temperaturen von ungefähr 12—58° C und verlieren, feucht erhitzt, ihre Wirksamkeit bei 80° C. In trockenem Zustande sind sie bis auf 100° C und mehr, ohne Einbuße an Wirksamkeit zu erfahren, erhitzbar. Die Enzyme werden eingeteilt in solche, die oxydierend oder reduzierend wirken (Oxydasen, Reduktasen) und solche, welche hydrolytische Spaltungen bewirken. Unter letzteren kennt man solche, welche auf Zucker (Saccharase) oder auf Stärke und Zucker wirken (Diastase, Ptyalin, Invertin, Maltase, Laktase, Zymase), ferner Eiweiß lösende oder fällende (proteolytische, peptische und tryptische, Labfermente), Fett spaltende (lipolytische), Glykoside zerlegende (Emulsin, Myrosin).

Diesen Eiweiß, Kohlehydrat und Fett spaltenden Eigenschaften, die auf der Bildung von spezifischen Fermenten und Enzymen beruhen, verdanken die Mikroorganismen die große Rolle, welche sie in der organischen Natur spielen. Bei der Beseitigung des organischen, abgestorbenen Materials, bei der Fäulnis und Verwesung, bei der Bereitung von Nahrungs- und Genußmitteln, z. B. von Käse, Bier, Kefir, bei der Erschließung der in den Dungstoffen enthaltenen einfachen Körper, welche von den Pflanzen zum Aufbau der komplizierten Eiweißverbindungen gebraucht werden, bei allen Vorgängen, die sich im Darm des Menschen abspielen, sind Mikroorganismen mit ihren Enzymen und Fermenten in mehr oder weniger ausgedehntem Maße mittätig.

Fettspaltung.

Die auf Fett wirkenden Fermente führen eine Spaltung dieser Körper unter Bildung von Säuren herbei. Es ist jedem bekannt, wie

leicht z. B. in Butter die Fette zersetzt werden. Man nennt diese auf Bakterienentwicklung beruhende Fettzersetzung der Butter „Ranzigwerden". Es handelt sich hier zum Teil um flüchtige Verbindungen, welche sich durch ihren Geruch bei vielen Zersetzungen organischen Materials unangenehm bemerkbar machen.

Gärung. Ungleich bedeutungsvoller als die fettspaltenden Eigenschaften der Mikroorganismen sind diejenigen, welche sich auf die Zerlegung der Kohlehydrate erstrecken. Man nennt im besonderen die Vorgänge, bei denen eine Spaltung der Kohlehydrate hervorgerufen wird, Gärung. Früher bezeichnete man nur diejenigen Zerlegungen von Kohlehydraten als Gärung, bei denen auch gasförmige Produkte gebildet wurden. Je mehr man in neuerer Zeit aber in das Wesen der Gärung eingedrungen ist, desto mehr ist man dazu übergegangen, den Ausdruck Gärung auf alle durch Fermente erfolgenden Zerlegungen von Kohlehydraten, ja überhaupt von organischem Material anzuwenden. Man rechnet also auch die Zerlegung der Eiweißkörper, die Fäulnis und Verwesung, da sie durch von Bakterien gelieferte Fermente und Enzyme erfolgt, den Gärungsvorgängen im weiteren Sinne zu. Es gibt außerordentlich viele Gärungen, bei denen spezifische Produkte entstehen. Der Mehrzahl spezifischer Gärungsprozesse entspricht ein spezifischer Mikroorganismus, der seinerseits ein oder mehrere spezifische Fermente und Enzyme liefert. So gibt es z. B. eine schleimige Gärung, eine Buttersäuregärung, eine Milchsäuregärung des Zuckers, eine Zellulosegärung, eine Essigsäuregärung des Alkohols usw.

Fäulnis und Verwesung. Bestimmte Mikroorganismen haben die Eigenschaft, den Harnstoff durch ammoniakalische Gärung zu zersetzen. Bei der Zerlegung der Eiweißkörper kommen gleichfalls verschiedene Prozesse zustande. Bestimmte anaërobe Bakterien rufen ganz bestimmte Zersetzungsvorgänge der stickstoffhaltigen organischen Verbindungen hervor. Es werden Gase, flüssige und feste Verbindungen gebildet, die zum größten Teil stinkend sind (stinkende Fäulnis). Das Wesen des Fäulnisprozesses in chemischer Beziehung ist das Vorherrschen der Reduktionsvorgänge. Es gibt außerordentlich viele spezifische Fäulnisvorgänge. Im Gegensatz zur Fäulnis verläuft die Zersetzung der Eiweißkörper durch die Fermente von Mikroorganismen, die nur bei Sauerstoffzutritt wachsen, die Verwesung, nur unter Entwicklung gewisser nicht riechender Gase. Bei der Verwesung handelt es sich im Gegensatz zur Fäulnis um einen Oxydationsprozeß, wobei aus den höchst komplizierten Eiweißverbindungen durch zahllose Zwischenstufen die allereinfachsten chemischen Verbindungen, Nitrate, Sulfate und Kohlensäure hervorgehen. Die Verwesung spielt eine große Rolle in der Landwirtschaft. In den lockeren oberen Bodenschichten werden die durch Fäulnis erzeugten Produkte dann durch bestimmte spezifische Mikroorganismen noch weiter oxydiert. Es erfolgt die Oxydierung des Ammoniaks zu Salpetersäure, wobei zunächst Nitrite und dann Nitrate auftreten. Die Bakterien, welche diesen Verwesungsprozeß (Nitrifikation, Mineralisierung, Humifizierung) besorgen, sind als Nitrifikations-, Denitrifikations-, Humifizierungsmikroben bezeichnet worden. In umgekehrter Weise besorgen andere Mikroorganismen eine Reduktion der Nitrate zu Nitriten; anderen wieder kommt die Fähigkeit zu, die Sulfate zu Sulfiden zu reduzieren.

Ein bei der Eiweißzersetzung entstehender Körper spielt eine besondere Rolle, weil er für differentialdiagnostische Untersuchungen herangezogen wird. Es ist das Indol. Eine große Anzahl pathogener Mikroorganismen hat die Fähigkeit, ihn in künstlichen Nährböden aus den Eiweißkörpern zu bilden. *Indol.*

Von größter Bedeutung für die Pathologie ist die Eigenschaft der meisten pathogenen Mikroorganismen, entweder im Tierkörper oder auch bei künstlicher Züchtung im Reagenzglase spezifische Gifte zu erzeugen. Diese Gifte sind teils in den Zellen der Bakterienzelle selbst enthalten und werden nur durch deren Zerfall frei, teils werden sie von den Bakterien sezerniert. *Giftbildung.*

Die ersteren bezeichnet man als Endotoxine. Alle Bakterien, welche Endotoxine enthalten, können also nur dadurch schädlich für den infizierten Organismus werden, daß sie in größerer Menge in ihm zugrunde gehen, wie dies fast bei allen Bakterieninfektionen eintritt. Diejenigen Mikroorganismen, welche die Fähigkeit haben, Gifte zu sezernieren, wirken auch, ohne daß es zu ausgedehntem Zerfall der Bakterien kommt, toxisch. Bei den Tetanusbazillen z. B. kommt es schon in ganz jungen, 24—48stündigen Kulturen zu einer intensiven Bildung von sezernierten Giftstoffen. Der Nachweis dieser wasserlöslichen Toxine wird dadurch erbracht, daß die löslichen Produkte durch geeignete Filter von den Bakterien getrennt werden.

Der Nachweis löslicher Toxine in künstlichen Nährböden gelingt allerdings selbst da nicht immer, wo zweifellos eine Wirkung löslicher Giftstoffe eine Rolle spielt. Es ist anzunehmen, daß manche pathogene Mikroorganismen nur im Tierkörper lösliche Giftstoffe erzeugen.

Neben den spezifischen Giften, den Toxinen und Endotoxinen, über deren chemische Natur wir bisher verhältnismäßig wenig wissen — man faßt sie am besten als den Eiweißkörpern außerordentlich nahestehende Stoffe auf — und deren Reindarstellung bisher noch nicht gelungen ist, kommen den Bakterien nichtspezifische Gifte zu, die in ihrer Körpersubstanz enthalten sind. Die letztere stellt nicht einen für alle Bakterien einheitlichen Körper dar, sondern ist aus vielen Stoffen zusammengesetzt, von denen einige allerdings, die sogenannten Proteine, bei den meisten Bakterien vorkommen.

In faulenden Flüssigkeiten, namentlich auch in menschlichen und tierischen Leichen, entstehen bei der Fäulnis Gifte, welche als Ptomaine oder Fäulnisalkaloide bezeichnet sind. Eine ganze Reihe derartiger Körper ist von *Brieger* in ihren chemischen und biologischen Eigenschaften näher untersucht worden. Es handelt sich hier um Stoffwechselprodukte der Mikroben, und zwar der Fäulnismikroorganismen.

Gleichgültig, ob man die Mikroorganismen nach den Lebensäußerungen oder nach den Lebensbedingungen einteilt, so ist die Trennung in pathogene oder parasitische einerseits und saprophytische andrerseits die wichtigste. Wenngleich die ersteren außerhalb des Tierkörpers, auf den sie in erster Linie angewiesen sind, meist mehr oder weniger rasch zugrunde gehen, so können doch auch die parasitischen Mikroorganismen ein saprophytisches Dasein führen. Allerdings sind nicht alle parasitischen Mikroben fakultative Saprophyten, sondern wir finden auch zahlreiche obligate Parasiten sowohl aus der Klasse der Bakterien wie der Protozoen, die nur innerhalb des Tierkörpers, und

zwar oft nur an bestimmten Stellen sich lebend erhalten und vermehren können.

Nährstoffe für das Wachstum der Mikroorganismen.

Alle Bakterien gebrauchen zu ihrem Wachstum Wasser, sowie kohlenstoff- und stickstoffhaltige Substrate. Denn wegen des Chlorophyllmangels können die Bakterien den Kohlenstoff nicht aus der Kohlensäure der Luft assimilieren. Sie nehmen die gelösten Nährstoffe durch Diffusion von ihrer Oberfläche aus auf. Die Ernährung und Assimilation speziell der pathogenen Mikroorganismen ist außerordentlich verschieden. Diese bevorzugen unter den stickstoffhaltigen Verbindungen in erster Linie die eiweißartigen Substanzen. Viele gedeihen nur auf unverändertem menschlichen Eiweiß, z. B. die Influenzabakterien nur auf Hämoglobin oder andere wieder auf nicht koaguliertem Serum. Gonokokken z. B. wachsen üppig fast nur auf Nährböden, die nicht geronnenes menschliches Eiweiß enthalten. Außer den eigentlichen Eiweißkörpern (Globuline, Albumine) bevorzugen die pathogenen Mikroorganismen zu ihrer Ernährung leimartige Substanzen sowie die löslichen Abbauprodukte der Eiweißstoffe (Albumosen, Peptone); bei Gegenwart von stickstoffhaltigen Substanzen bedürfen nicht alle pathogenen Arten der stickstofffreien Verbindungen, während andere Kohlehydrate, namentlich Traubenzucker und Glyzerin, zu ihrem Wachstum nötig haben. Fette werden von den auf künstlichen Nährböden gezüchteten Krankheitskeimen vielfach gespalten. Das hierbei neben der Fettsäure entstehende Glyzerin wird vielfach als Nährmedium benutzt. Unter den mineralischen Bestandteilen der Nährböden spielt eine große Rolle die Phosphorsäure.

Viele pathogene Bakterien, die sehr hohe Anforderungen an das Nährsubstrat zu stellen scheinen, wachsen, wie die Untersuchungen gezeigt haben, trotzdem auch auf sehr einfach zusammengesetzten eiweißfreien Nährböden. So gelingt es z. B., auf der *Uschinsky*schen Nährlösung eine ganze Anzahl pathogener Mikroorganismen zur Vermehrung zu bringen. So erzielten z. B. *Proskauer* und *Beck* auf einer eiweißfreien Lösung (0·35⁰/₀ käufliches Ammoniumkarbonat, 0·15⁰/₀ Monokaliumphosphat, 0·25⁰/₀ $MgSO_4$ und 1·5⁰/₀ Glyzerin) sogar ein üppiges Wachstum der Tuberkelbazillen.

Aërobiose und Anaërobiose.

Je nachdem die Mikroorganismen imstande sind, nur bei Sauerstoffgegenwart oder nur bei Abwesenheit des Sauerstoffs zu wachsen, werden sie eingeteilt in Aërobier und Anaërobier. Wie genaue analytische Untersuchungen gezeigt haben, wachsen die meisten Anaërobier, auch die, welche man früher als obligate zu bezeichnen pflegte, bei Gegenwart geringer Mengen von Sauerstoff. Manche Arten sind allerdings so absolute Anaërobier, daß sie bei geringster Sauerstoffspannung ihr Wachstum einstellen. Man unterscheidet danach obligate und fakultative Anaërobier, und die gleiche Einteilung gilt auch für die Aërobier, d. h. die in erster Linie bei Anwesenheit von Sauerstoff wachsenden Mikroorganismen. Wichtig ist die Beobachtung, daß die Anaërobier imstande sind, den Sauerstoff aus den Nährböden abzuspalten, ohne ihn zum Assimilationsprozeß zu benutzen. Im Gegensatz hierzu benutzen die Aërobier den Sauerstoff der Luft direkt zur Assimilation.

Reaktion des Nährmediums.

Von großer Bedeutung für die Entwicklung der Mikroorganismen, die Art ihres Wachstums auf künstlichen Nährböden, die Erhaltung ihrer typischen Artcharaktere, ihre Fähigkeit, pathogene Wirkungen zu

entfalten, und für ihren Chemismus ist die Reaktion des Nährmediums. Viele Bakterienarten wachsen z. B. auf schwach alkalischen Nährböden nicht oder nur unter Bildung von Degenerationsformen, während sie auf gut alkalisierten Substraten eine üppige Entwicklung ohne Involutionserscheinungen zeigen. Andere Arten bevorzugen hinwiederum neutrale oder ganz schwach alkalische Nährmedien. Häufig verlieren die pathogenen Mikroorganismen ihre Virulenz vorübergehend und büßen gewisse Eigenschaften, z. B. gute Beweglichkeit, ein, wenn sie dauernd oder wenn sie nur einige Male auf Nährmedien mit nicht zusagendem Alkalitätsgrad gewachsen sind.

Wachstumstemperaturen.

Von gleich großer Bedeutung für die gesamten Lebensäußerungen der Mikroorganismen ist die Temperatur, bei welcher das Wachstum stattfindet. Im allgemeinen kann man sagen, daß, je höher die Temperatur ist und je mehr sie sich dem für jede Bakterienart gegebenen Optimum der Wärme nähert, desto üppiger und typischer das Wachstum dieser Art ist. Bei jeder Bakterienart lassen sich gewisse Grenzwerte aufstellen nach oben und unten, innerhalb deren eine Vermehrung stattfindet. Es gibt Bakterienarten, welche bei 0° und sogar bei noch niedrigeren Temperaturen sich vermehren, während wir auch solche kennen, die noch bei 50—70° C üppig wachsen, die sogenannten thermophilen Bakterien. Pathogene Vertreter sind unter diesen letzten beiden Kategorien noch nicht gefunden worden. Die meisten Mikroorganismen lassen sich bei niedrigen Temperaturen, die zwischen 5—10° C liegen, also solchen, wie sie in unseren Eisschränken im Durchschnitt erzielt werden, außerordentlich viel besser konservieren als bei höheren Temperaturen.

Anpassung und Varietäten.

Bei längerer Einwirkung von Temperaturen, die 40° C übersteigen, gehen die pathogenen Mikroorganismen im allgemeinen verhältnismäßig rasch zugrunde. Man beobachtet allerdings bei derartigen Versuchen, daß eine gewisse Gewöhnung der Mikroben an höhere Temperaturen stattfinden kann. Milzbrandbakterien z. B., welche bei 37° C das Optimum ihrer Entwicklungsfähigkeit auf künstlichen Nährböden haben, wachsen bei Temperaturen von 42—43° C anfangs ziemlich schwach, nach einigen Übertragungen wird aber das Wachstum immer üppiger. Es findet eine gewisse Anpassung einzelner besonders dazu geeigneter Individuen einer solchen Kultur an die veränderten Temperaturbedingungen statt. Allerdings hat eine solche eingreifende Veränderung dieser äußeren Bedingungen meist auch recht energische Wirkungen auf die Lebenseigenschaften und Lebensäußerungen der Mikroorganismen. Allgemein gesagt ist also die Breite der Lebensäußerungen unter verschiedenen Bedingungen bei fast allen Bakterien, und auch bei den pathogenen, eine ziemlich große. Aber bei längerer Einwirkung ungünstiger Einflüsse, wie hohe Temperaturen sie bilden, kommt es häufig zur Entstehung von Varietäten mit veränderten Eigenschaften, die dauernd bestehen bleiben. Eigentlich handelt es sich hier weniger um die Entstehung neuer Eigenschaften, sondern um den Verlust bereits bestehender. Es sind im wesentlichen Degenerationsvorgänge, die uns die Varietäten liefern.

Der Kreis der Variabilität ist im allgemeinen ein ziemlich enger, namentlich bei den pathogenen Mikroorganismen. Es ist kaum anzunehmen, daß innerhalb historischer Zeiten z. B. eine saprophytische Bakterienart sich in eine pathogene verwandelt. Wohl verlieren pathogene Arten

durch äußere Umstände die Eigenschaft, Tiere zu infizieren, für die sie früher hoch infektiös waren, aber das Auftreten ganz spezifischer, auf total differente Bedingungen angepaßter Eigenschaften kann ebensowenig bei den Mikroorganismen möglich sein, wie irgend jemand analoge Vorgänge bei den höheren Organismen innerhalb historischer Zeiten beobachten konnte. Bewiesen wird dieser Satz für die Mikroorganismen dadurch, daß die autochthone Entstehung von Seuchen bisher nie bewiesen worden ist. Nicht neue Spezies entstehen bei unseren Züchtungsversuchen und Umzüchtungen, sondern Spielarten, die morphologische oder biologische Differenzen, meist im Sinne einer Degeneration, aufweisen. So verlieren Kulturen ihre Beweglichkeit, sie zeigen andere Formen. Kulturen, beispielsweise bestehend aus stark gekrümmten Vibrionen, lassen sich durch Fortzüchtung verwandeln in solche mit langen, fast geraden Individuen; die Fähigkeit, Fermente zu bilden, kann bei Fortzüchtung der Kulturen während langer Zeiträume auf künstlichen Nährmedien verloren gehen; lange Jahre fortgezüchtete Cholerakulturen z. B. verflüssigen die Gelatine nicht mehr, auch die Wuchsformen erleiden Änderungen. Es entstehen Kulturen mit atypischen Kolonien. Die Virulenz der Mikroorganismen kann verloren gehen, umgekehrt läßt sich die einmal vorhandene oder vorübergehend herabgesetzte Virulenz mancher Bakterien für bestimmte Tierarten durch Passagen, d. h. dadurch, daß man den Mikroben durch eine und dieselbe Tierart künstlich immer wieder durchschickt, steigern. Manche Kulturen, die schöne Farbstoffe erzeugen, verlieren diese Fähigkeit, z. B. die Staphylokokken- und Prodigiosuskulturen. Der Milzbrandbazillus büßt in künstlichen Kulturen meistens seine Virulenz ein und bildet bestimmte Degenerationsformen innerhalb des Tierkörpers. So ließen sich die Beispiele noch vermehren.

Individuelle Differenzen.

Außer dieser Variabilität der Mikroorganismen, die zum Auftreten bestimmter Spielarten führt, weisen nun die Individuen einer und derselben Bakterienkultur oft erhebliche Unterschiede auf. Gerade diese individuellen Differenzen sind meist vorübergehend, da sie von der Zusammensetzung der Nährböden abhängen. Sehr deutlich zeigt sich das z. B., wenn man gefärbte Präparate aus einer Bakterienkultur herstellt. Färbbar werden Zellen dadurch, daß eine chemische Bindung, z. B. von basischen Anilinfarbstoffen, die durch physikalische Prozesse eingeleitet wird, mit bestimmten Bestandteilen des Bakterienleibes stattfindet. Zur Färbung genügt nicht allein die färbende Flüssigkeit, sondern es ist in erster Linie eine färbbare Substanz notwendig, die fähig ist, den Farbstoff zu binden. Man kann sich ohne weiteres jeden Augenblick davon überzeugen, wie in den meisten Bakterienkulturen leicht und schwer färbbare Mikroorganismen nebeneinander vorhanden sind.

In jeder Bakterienkultur gehen die Keime meist verhältnismäßig rasch zugrunde. Eine Cholerakultur z. B., welche nach 12stündigem Wachstum 40 Milliarden Keime enthält, weist nach 36 Stunden, wie *Gotschlich* und *Weigang* zeigten, nur noch eine halbe Milliarde entwicklungsfähiger Keime auf. Nicht immer, aber sehr häufig verlieren die abgestorbenen oder nicht mehr entwicklungsfähigen Keime auch die Fähigkeit, färbbar zu sein; manche Mikroorganismen, die eine elektive Färbung aufweisen, können dieselbe auf unzusagenden Nährböden verlieren.

4. VORLESUNG.

Über Desinfektionsmittel und die Grundlagen der Desinfektion.

Die Beobachtung, daß alle Bakterien durch chemische und physikalische Mittel geschädigt werden können, hat zu einem systematischen Studium dieser Frage geführt. Aus den grundlegenden Untersuchungen, die *Robert Koch* und seine Mitarbeiter *Gaffky* und *Löffler* auf diesem Gebiete angestellt haben, ist das Studium der Desinfektionsverfahren und Desinfektionsmittel hervorgegangen, die eine so große Bedeutung in der prophylaktischen Medizin, namentlich in der Chirurgie sowie in der Hygiene und speziell der Seuchenbekämpfung, erlangt haben.

Chemische Desinfizientien.

Wenn wir zunächst die chemischen Desinfektionsmittel betrachten, so kann man den Grundsatz aufstellen, daß die meisten Substanzen, die in stärkeren Konzentrationen Bakterien abtötend, also desinfizierend wirken, in schwächeren Konzentrationen in der Regel nur Bakterien schädigende Eigenschaften aufweisen. Jedes Desinfektionsmittel mit Ausnahme der Gase, die besonderen Gesetzen unterliegen, muß, um wirken zu können, wasserlöslich sein; die Gegenwart von Wasser oder Feuchtigkeit ist auch für die gasförmigen Desinfektionsmittel (Chlor, Brom, Formaldehyd) nötig. Aus diesem Grunde sind Lösungen von Desinfektionsmitteln in wasserfreiem Alkohol ungeeignet zur Abtötung der Mikroorganismen, denn der reine absolute Alkohol wirkt wasserentziehend und trocknend. Vielfach genügt dies allerdings, um die Keime abzutöten, allerdings nur bei vegetativen Formen, nicht aber bei Sporen. Es kommt in solchen Fällen aber weniger das Desinfektionsmittel zur Wirkung als der reine Alkohol. Der Alkohol für sich allein besitzt schon infolge seiner austrocknenden Eigenschaften nicht unerhebliche keimtötende Wirkung, er wirkt wie das Austrocknen von Bakterien an der Luft. Sobald der Alkohol jedoch mit Wasser versetzt ist, bekommt er nicht nur für sich stärkere desinfizierende Eigenschaften, sondern wird auch ein geeignetes Lösungsmittel für desinfizierende Substanzen. In wässerigen Alkohollösungen treten nämlich Diffusionserscheinungen an den Bakterienzellen genau so wie an tierischen Zellen auf. Während die Zellen in reinem Alkohol schrumpfen, quellen sie in wässerigen alkoholischen Lösungen. Dadurch gelangen desinfizierende Substanzen sowie der Alkohol in das Innere der Bakterien, wodurch viele vegetative Keime abgetötet werden.

Öle sind als Suspensionsmittel für Desinfizientien deshalb ungeeignet, weil sie das Eindringen von Wasser in die Bakterienzellen verhindern. Denn genau wie bei der Färbung müssen auch bei der Desinfektion chemische Prozesse eingeleitet werden, die eine Wechselwirkung zwischen Desinfektionsmittel und zu desinfizierender Bakteriensubstanz darstellen. Weil die reine Karbolsäure die Eigenschaften eines Öles hat, zeigt sich hier z. B. der paradoxe Fall, daß ein außerordentlich konzentriertes Desinfektionsmittel verhältnismäßig wenig Wirksamkeit besitzt, während die verdünnteren wässerigen Lösungen ein ausgezeichnetes Mittel zur Abtötung der meisten Bakterien, auch der pathogenen, darstellen. Deshalb ist man auch von der Verwendung von Lösungen der Karbolsäure in Ölen abgegangen. Es werden in der Praxis heutzutage fast nur wässerige Lösungen von Desinfektionsmitteln benutzt. Die Chemie ist in der Lage, die hier in Betracht kommenden Substanzen, soweit sie noch nicht wasserlöslich sind, z. B. durch Anfügen von verschiedenen Gruppen, Sulfogruppen usw., oder durch Verwendung von geeigneten Lösungsmitteln, wie Salzen, Seifen, in wasserlösliche Form zu bringen, ohne daß die desinfizierende Wirksamkeit des Mittels dadurch leidet.

Theorie der Wirkung chemischer Desinfektionsmittel.

Es ist das große und unvergängliche Verdienst von *Robert Koch*, daß er die Desinfektionsmittellehre auf eine sichere Basis gestellt hat dadurch, daß er zeigte, wie man die Bakterien bzw. die Sporen von Bakterien zur Prüfung verschiedener Desinfektionsmittel und Desinfektionsverfahren heranzieht. Noch bis heute gelten die von *Koch* aufgestellten Grundsätze, nur bezüglich der Erklärung einzelner Vorgänge bzw. des inneren Zusammenhanges der Prozesse, die sich bei der Desinfektion abspielen, ist man etwas weiter vorwärts gedrungen. Während man früher z. B. annahm, daß bei der Verwendung von Sublimat der Gehalt der Lösung an Quecksilberchlorid das Entscheidende für die Desinfektionskraft sei, haben die neueren Untersuchungen von *Krönig* und *Paul* gezeigt, daß die Desinfektionskraft von Lösungen proportional ist gewissen Eigenschaften der Salze an sich, die verschieden je nach dem Lösungsmittel zutage treten. Die Ionenlehre gibt uns eine Erklärung für diese komplizierten Verhältnisse. Nach den Theorien, auf denen sich die Ionenlehre aufbaut, befinden sich alle gelösten Salze im Zustande einer mehr oder weniger rasch verlaufenden Spaltung, wobei elektropositive und elektronegative Teile, die sogenannten Ionen, von großer chemischer Affinität entstehen. Der Intensität der Dissoziation entspricht die desinfizierende Wirkung. Allerdings müssen auch noch andere Umstände in Rechnung gezogen werden. Es ist nicht ganz gleichgültig, welche Art von Ionen bei der Dissoziation entsteht. Bei Sublimat z. B. müssen Quecksilberionen entstehen, wenn überhaupt eine Desinfektionswirkung eintreten soll. Aber auch die Art der außer den Quecksilberionen in der Lösung entstehenden Ionen und auch die nicht dissoziierten Salze spielen eine Rolle bei der Desinfektionswirkung. Man sieht, daß die Verhältnisse außerordentlich kompliziert sind. Wenngleich die ganze Lehre nur theoretische Bedeutung besitzt, so hat sie uns doch einen tieferen Einblick in die außerordentlich komplexen Verhältnisse eröffnet, als wir ihn früher besaßen. Es wird durch diese Untersuchung verständlicher, warum manche Zusätze zu den desinfizierenden Lösungen störend auf den Desinfektionsvorgang wirken können. Auch dann, wenn diese Zusätze keine direkten Verbindungen mit den Desinfektionsmitteln

eingehen, kann es doch bei der Lösung infolge der Gegenwart anderer Körper zu weitgehenden Veränderungen in bezug auf die chemisch-physikalischen Bedingungen kommen. Für die Praxis ergibt sich aus der Heranziehung der Ionenlehre für die Desinfektionsversuche, wie es von *Krönig* und *Paul* mit Erfolg unternommen worden ist, die Folgerung, möglichst reine Präparate in allen Fällen zu benutzen, wo es sich um Anstellung von wissenschaftlichen Desinfektionsversuchen oder um Verwendung von Präparaten für die Praxis handelt. Ferner ist es notwendig, die Vorschriften für die Lösung und Anwendung der Desinfektionsmittel genau zu befolgen.

Praktisch wichtige Desinfektionsmittel.

Was nun die wichtigsten Desinfektionsmittel betrifft, welche in der Praxis eine Rolle spielen, so ist man von den entwicklungshemmenden und auch schwach desinfizierend wirkenden Mitteln, die man in der eigentlichen vorantiseptischen Ära anzuwenden pflegte, dem Glyzerin, Benzol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, in neuerer Zeit ganz abgekommen. Das wirksamste Desinfektionsmittel, über welches wir verfügen, ist zweifellos das Sublimat. In $1^0/_{00}$ Lösung tötet es die vegetativen Formen aller pathogenen Mikroorganismen in außerordentlich kurzer Zeit ab. Stärkeren Lösungen wie 1 : 500 und 1 : 100 können selbst die widerstandsfähigen Sporen des Milzbrandes nur wenige Stunden Widerstand leisten. Das Sublimat wird hauptsächlich angewandt in Form der Pastillen, denen zum Zwecke besserer Löslichkeit zur Hälfte Kochsalz zugesetzt ist. Das Kochsalz verhindert ferner die durch das Sublimat allein herbeigeführte Gerinnung von Eiweißkörpern und ermöglicht daher das Eindringen des Desinfiziens in eiweißhaltige Flüssigkeiten. Neben dem Sublimat hat das Phenol das Feld behauptet. Es ist, um die gleichen Effekte wie mit einer $1^0/_{00}$ Sublimatlösung zu erzielen, notwendig, 3—$4^0/_0$ wässerige Lösungen heranzuziehen. Phenol (Acid. carbolicum puriss.) zersetzt sich bei Gegenwart von Licht und ammoniakhaltiger Luft ziemlich leicht und ist deshalb in braunen, gut verschlossenen Flaschen aufzubewahren, am besten in Form des Acidum carbolicum liquefactum.

Neuerdings haben sich die Kresole wegen ihrer stark desinfizierenden Kraft sehr eingebürgert. Dieselben werden aus den bei 180—210° siedenden Anteilen des Steinkohlenteers durch Ausschütteln mit Natronlauge, worin sich die Kresole (als Kresolate) lösen, Zersetzen der letzteren mit Schwefelsäure und fraktionierte Destillation hergestellt. Das Cresolum crudum des Handels, das als Ausgangspräparat vieler Desinfektionsmittel verwendet wird, besteht aus 85—$90^0/_0$ eines Gemenges der drei (Ortho-, Meta- und Para-) Kresole. Da sich die Kresole in Alkalien, gewissen Salzen und den alkalisch reagierenden Seifen lösen, so hat man mit Hilfe dieser Körper, namentlich der Seifen, verschiedene Kresolpräparate bereitet. Am bekanntesten ist der Liquor cresoli saponatus (Kresolseife), welcher aus gleichen Teilen von Schmierseife (Kaliumseifen) und Rohkresol besteht. „Aqua cresolica" ist eine Lösung von 1 Teil Liquor cresoli saponatus in 9 Teilen Wasser. Hierher gehört auch das Lysol. Die Seifen vermögen Fette und Schmutz zu emulsionieren bzw. „aufzulösen" und gestatten so den Kresolen, auf die etwa im Schmutz oder in fettigen Substraten vorhandenen Keime einzuwirken. Von den Kresolseifen, die als Desinfizientien in den Handel kommen, sind noch zu nennen das Kresolin, Kreolin, Bacillol, Sapokarbol usw. Durch Alkalien löslich gemachte Kresole stellt das Solutol

vor. Durch Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure hat man gleichfalls Kresole aufzuschließen versucht. Die Kresolschwefelsäuren wirken sehr stark desinfizierend, besser noch wirken Kresolsäuregemische, die Kresol und Säure in freiem Zustande enthalten. Wegen ihrer stark sauren Reaktion haben sich diese Desinfektionsmittel aber nur wenig eingebürgert und sind nur für grobe Desinfektion geeignet. Die Sodalösung spielt eine große Rolle bei der Desinfektion von Instrumenten, namentlich die kochende Sodalösung desinfiziert außerordentlich stark. Instrumente lassen sich in Sodalösung durch Auskochen rascher und besser sterilisieren als durch Auskochen in Wasser allein; die Gegenwart von Soda verhindert zudem die Bildung von Rost auf den Instrumenten. Wie Soda wirkt Potasche (Kaliumcarbonat). Der Gehalt an kohlensauren Alkalien unterstützt die desinfizierende Wirkung der Seifen, welche zum Reinigen der Wäsche benutzt werden (Kaliseifen). 50° C warme Seifenlösungen töten in kurzer Zeit Choleravibrionen, Typhus-, Diphtheriebazillen und Eitererreger ab. Da stark schmutzige Wäsche nicht mit Dampf desinfiziert werden darf, sich dagegen durch Erwärmen mit Seife auf 90° leicht desinfizieren läßt, so ist hier die Seife ein wertvolles Desinfektionsmittel. Für die Desinfektion von Fäces, Aborten, Dunggruben, Kanälen usw. ist der Ätzkalk sehr zu empfehlen. Vielfach wird auch der Chlorkalk mit Vorteil dazu benutzt.

Das gebräuchlichste gasförmige Desinfektionsmittel ist das Formaldehyd. Dasselbe kommt als zirka 40%ige Lösung (Formalin, Formol) in den Handel. Durch Erhitzen des Formalins wird das Formaldehyd aus seiner Lösung ausgetrieben und in den zu desinfizierenden Raum gebracht. Es sind verschiedene Apparate konstruiert worden, die zur Erzeugung gasförmigen Formaldehyds aus dem Formalin dienen. Die Wirkung dieses Gases ist eine sichere nur bei Gegenwart von Feuchtigkeit. Bei der praktischen Wohnungsdesinfektion, wie sie namentlich seit den grundlegenden Arbeiten von *Flügge* sich überall zur Bekämpfung der Infektionskrankheiten Eingang verschafft hat, wird deshalb neben der Erzeugung von Formaldehyd auch Wasserdampf in die Räume eingeleitet. Besonders zu erwähnen ist, daß das Formalin nur die oberflächlich gelegenen Keime abtötet, aber keine nennenswerten Tiefenwirkungen aufweist. Auf die Einzelheiten der Wohnungsdesinfektion kann hier nicht eingegangen werden. Sie gehören in das Gebiet der Hygiene, deren Lehrbücher die notwendigen Angaben bringen.

Alle genannten Mittel, die in stärkeren Konzentrationen desinfizieren, haben die Eigenschaft, in geringer Menge den Nährböden oder Flüssigkeiten zugesetzt, entwicklungshemmend auf die eingebrachten Keime zu wirken.

Giftigkeit der Desinfizientien.

Alle Desinfektionsmittel sind auch für die Zellen des tierischen und menschlichen Organismus mehr oder weniger starke Gifte. Darin ist der Grund zu suchen, weshalb es bis jetzt nicht gelungen ist, eine Desinfektion der Gewebe auf chemischem Wege zu erreichen. Alle Verfahren, in den Körper eingedrungene Infektionsstoffe durch Desinfektionsmittel abzutöten, haben sich als unwirksam herausgestellt, denn geringe Konzentrationen wirken auf die meisten Infektionserreger nicht, starke aber schädigen den infizierten Körper oft tödlich. Erschwerend für die Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln innerhalb der Gewebe ist besonders der Umstand, daß die zur Wirkung auf die Bakterien berechneten Substanzen chemische Bindungen mit den Eiweißstoffen des Körpers eingehen und so unwirksam werden.

Physikalisch wirksame Desinfektionsmittel.

Von den physikalisch wirksamen Faktoren (Licht, Elektrizität, Wärme) kommt der Wärme die größte Bedeutung zu. Das Licht, namentlich das direkte Sonnenlicht, besitzt zwar auch stark keimtötende Eigenschaften, aber seine Anwendung in der Praxis ist doch eine sehr beschränkte, weil die Wirkung keine zuverlässige ist. Bei der Verwendung von hohen Temperaturen zur Zerstörung von Bakterien kommt es nicht allein auf die erzielten Temperaturgrade an, sondern auch auf das Medium, in dem sich die zu desinfizierenden Gegenstände befinden. Die fundamentalen Versuche von *Koch* und *Wolfhügel* haben gezeigt, daß trockene Luft erst bei hohen Temperaturen ein unzuverlässiges Desinfektionsmittel ist. Die Luft muß mindestens auf 150° C erwärmt werden und lange Zeit auf die Objekte einwirken. Die Verwendung heißer Luft kommt praktisch vor allem in Frage bei der Sterilisierung von Glassachen und gewissen Metallgegenständen. Diese Gegenstände werden in einen sogenannten Trockensterilisationsschrank gebracht; durch starke Gasflammen wird die Luft in dem Schranke auf 150° C gebracht. Die Einwirkungsdauer hat mindestens 1 Stunde zu betragen.

Dampfdesinfektion.

Weit wirksamer als Luft ist Wasser, wenn es auf hohe Temperaturen gebracht ist. Die Anwendung des kochenden Wassers ist allerdings eine ziemlich beschränkte, weil die meisten Gegenstände zu sehr durch das Auskochen in Wasser leiden. Als das souveräne Desinfektionsmittel physikalischer Natur hat sich der strömende, nicht überhitzte Wasserdampf erwiesen. Für die sichere Sterilisierung aller Nährböden und der meisten Gegenstände für das bakteriologische Arbeiten hat sich der *Koch*sche Dampfkochtopf bewährt. Der Dampfkochtopf hat die Anregung zur Konstruktion der größeren Desinfektionsapparate gegeben, welche mit strömendem Wasserdampf arbeiten. Diese Apparate werden von vielen Firmen heutzutage in großer Vollendung konstruiert und sind mit allen technischen Einrichtungen versehen, um eine sichere Sterilisierung bei möglichst geringer Schädigung der zu desinfizierenden Gegenstände zu gewährleisten. Bei der Konstruktion der Apparate kommt es vor allen Dingen darauf an, daß der Dampf nicht überhitzt wird. Es kommt in schlecht konstruierten Apparaten, namentlich in solchen, bei denen der Dampf unten eintritt, eine Überhitzung des Dampfes oft dadurch zustande, daß letzterer über Rippenkörper streicht, die wesentlich höhere Temperaturen aufweisen, als der Dampf selbst. Überhitzter Dampf steht in seiner Wirkung der erhitzten Luft nahe. Ferner müssen die Apparate so konstruiert sein, daß der entwickelte Dampf die Luft aus den Apparaten und Objekten möglichst zu entfernen vermag, denn Luft ist ein schlechter Wärmeleiter und nimmt nur wenig Dampf und Feuchtigkeit auf. Am besten gelingt dies bei großen Apparaten durch die Einführung des Dampfes von oben her und durch die Abführung der Luft am unteren Teile des Desinfektionsraumes. Dann soll der Apparat so beschaffen sein, daß die Verteilung des Dampfes in ihm eine gleichmäßige ist und keine toten Winkel entstehen, sondern sich in allen seinen Teilen eine Temperatur von mindestens 100° befindet; ferner darf sich während oder nach Aufhören des Desinfektionsprozesses kein Kondenswasser bilden, was man durch Anwärmen der Gegenstände vor der Dampfzuleitung und durch Nachwärmen der Objekte unter Ventilation des Dampfraumes sicher erreichen kann. Die Gegenstände dürfen, wenn sie aus dem Apparat heraus-

kommen, nach kurzer Durchlüftung kaum noch feucht sein. An Stelle des Dampfes von 100° C ist vielfach neuerdings der gespannte gesättigte Dampf angewandt worden. Die mit gespanntem Dampf arbeitenden Apparate, auch Autoklaven genannt, müssen mit Sicherheitsventilen versehen sein, damit Explosionsgefahr ausgeschlossen ist. Es muß hier namentlich dafür gesorgt werden, daß sämtliche Luft aus dem Apparat entfernt wird, ehe der eingeleitete Dampf unter Druck gesetzt wird. Der Vorteil des gespannten Dampfes besteht darin, daß die Desinfektionszeit abgekürzt werden kann, weil infolge der erzielten höheren Temperaturen die Wirkung des gespannten Dampfes eine energischere ist als diejenige des strömenden Dampfes. Jeder Dampfdesinfektionsapparat soll mit Thermometer und Manometer versehen sein, um Temperatur und Druck in seinem Innern kontrollieren zu können.

Fast alle Gebrauchsgegenstände des gewöhnlichen Lebens, ferner Kleider, Betten, Wäsche, leiden keinen Schaden durch die Dampfdesinfektion, Leder dagegen kann in Dampf nicht desinfiziert werden, weil es durch ihn in eine unbrauchbare Masse verwandelt wird. Auch mit Blut und Eiter oder durch Medikamente stark verschmutzte Wäsche darf nicht im Dampf desinfiziert werden, weil sich sonst Flecke „einbrennen“.

Fraktionierte Sterilisierung.

Wenn man an Stelle der höheren Temperaturen niedrigere Temperaturen zur Sterilisierung verwenden will, so genügt eine einmalige Erhitzung im allgemeinen nicht. Die Verwendung niedrigerer Temperaturen an Stelle der höheren kommt in Frage, wo es sich darum handelt, Nahrungsmittel und andere Gegenstände, die infolge der höheren Temperaturen zersetzt werden, einigermaßen sicher zu sterilisieren. Man bezeichnet diese Sterilisation als „fraktionierte“, weil sie mit Unterbrechungen zu erfolgen hat. An drei aufeinanderfolgenden Tagen z. B. werden die Gegenstände je eine Stunde lang einer Temperatur von 50—70° C ausgesetzt. Hierin ist das Prinzip der sogenannten „Pasteurisierung“ gegeben. Sporen lassen sich durch die Pasteurisierung nicht abtöten, wohl aber die vegetativen Formen der meisten Bakterien. Trotzdem gelingt es auf diese Weise, auch sporenhaltiges Material keimfrei zu gestalten, weil die Sporen in der zwischen zwei Desinfektionsperioden liegenden Zeit auszukeimen pflegen.

Desinfektionsprüfungen.

Was nun die praktische Ausführung von Desinfektionsprüfungen betrifft, so ist dieselbe verhältnismäßig einfach. Bei Prüfung von Desinfektionsapparaten werden im allgemeinen Sporen, und zwar Milzbrandsporen von bekannter Widerstandsfähigkeit benutzt. An Seidenfäden angetrocknet, werden sie teils frei, teils in Gegenständen eingewickelt, der Einwirkung des strömenden oder gespannten Dampfes ausgesetzt. Nach Schluß der Desinfektion werden sie dann auf ihre Entwicklungsfähigkeit dadurch geprüft, daß die Seidenfäden in Bouillonröhrchen geworfen werden. Bei Verwendung von Milzbrandsporen legt man zugleich die Seidenfäden auf schräg erstarrten Agar, da sich gezeigt hat, daß Milzbrand auf Agar besser wächst als in Bouillon und oft auf ersterem Wachstum erfolgt, wenn es in letzterer ausbleibt. Nach mehrtägiger Bebrütung müssen da, wo eine Abtötung erzielt ist, die Röhrchen steril geblieben sein. Wenn es sich darum handelt, die Wirksamkeit von chemischen Desinfektionsmitteln zu prüfen, so kann man entweder Bakterienaufschwemmungen nehmen, denen das Desinfektionsmittel in

verschiedener Konzentration zugesetzt ist, oder es werden Bakterien, z. B. Staphylokokken, Milzbrandsporen, an Seidenfäden, Granaten, Glassplittern und anderen Gegenständen angetrocknet und nun in die verschiedenen Lösungen der Desinfektionsmittel eingebracht. Nach bestimmten Zeiträumen werden dann Proben entnommen und teils in flüssigen Nährmedien, teils mittelst des Plattenverfahrens untersucht. Es ist notwendig, um eine entwicklungshemmende Wirkung der Desinfektionsmittel in dem Nährmedium auszuschalten, die Objekte von den anhaftenden Resten der Desinfizienten z. B. durch Waschen in sterilem Wasser oder bei Phenolen mit sehr verdünnter Natron- oder Kalilauge zu reinigen, ehe sie in Nährmedien gebracht werden.

Es bestehen eingehende Vorschriften über die praktische Ausführung und wissenschaftliche Kontrolle der Desinfektionsverfahren, die in den Spezialwerken nachgesehen werden müssen.

Händedesinfektion.

Was die praktische Händedesinfektion betrifft, so ist es, wie von vornherein zu erwarten, nicht möglich, die Hände absolut keimfrei zu bekommen. Aber wie die tausendfachen Erfahrungen der Chirurgie zeigen, genügen die Verfahren, die heutzutage in der chirurgischen Praxis angewandt werden, doch, die Hände soweit frei von Keimen, namentlich pathogenen, zu machen, daß Infektionen durch die Hand des Operateurs zu den allergrößten Seltenheiten gehören. Neben der mechanischen Reinigung der Hände mit Bürste und Seife in heißem Wasser, die mindestens 5—10 Minuten zu währen hat, ist die Waschung in 60—80%, womöglich heißem Alkohol 1—2 Minuten lang und darauf Bürsten der Hände in 1‰ Sublimatlösung 3 Minuten lang wohl als das heutzutage verbreitetste und zuverlässigste Desinfektionsverfahren zu empfehlen. Die 1‰ Sublimatlösung kann auch durch 3% Karbolsäure- oder 3% Lysollösung ersetzt werden.

5. VORLESUNG.

Allgemeines über Infektion, Infektionserreger und ihre Spezifizität.

Begriff der Infektion.

Unter „Infektion“ versteht man das Eindringen pathogener Mikroorganismen in die Körpersubstanz und die Auslösung bestimmter Krankheitserscheinungen, die als Folge der Vermehrung und der Wirkung der Infektionserreger auftreten. Die unzähligen Mengen von Bakterien, die jeder menschliche und tierische Organismus in sich birgt, führen deshalb nicht zu Infektionserscheinungen, weil es sich bei ihnen größtenteils um harmlose Saprophyten handelt, die wohl in den von außen her erreichbaren Höhlen und Kanälen des Körpers sich festzusetzen und zu vermehren imstande sind, die aber nicht in die Gewebe des Körpers eindringen und nicht durch besondere Wachstumsenergie und durch Bildung giftiger Produkte krankhafte Erscheinungen hervorrufen. Neben diesen Saprophyten finden sich aber, wie namentlich die Untersuchungen der letzten Jahre bewiesen haben, mitunter auch pathogene Keime bei völlig gesunden Individuen auf der Schleimhaut und in den Höhlen des Digestions- und Respirationstraktus, ohne daß irgendwelche Folgeerscheinungen diejenigen Wirkungen erkennen lassen, die wir sonst nach der Invasion jener Erreger zu sehen gewohnt sind. So sind z. B. Diphtheriebazillen vielfach in den Rachen- und Nasenhöhlen Gesunder festgestellt worden und ferner wissen wir, daß Tetanusbazillen sehr häufig sich im Darmkanal von Pferden finden, die nicht an Tetanus erkrankt sind oder erkranken. Es müssen also gewisse Bedingungen erfüllt sein, wenn Infektionserreger, die mit dem Körper in Berührung kommen, diesen wirklich krank machen sollen. Diese Bedingungen sind mannigfacher Art, sie hängen zum Teil von dem Verhalten des Körpers ab, der infiziert werden könnte, zum Teil auch von den biologischen Eigenschaften des infizierenden Mikroorganismus selbst.

Schutzvorrichtungen des Körpers.

Eine große Rolle spielen die Schutzvorrichtungen, mit denen von der Natur der tierische Organismus gegen das Eindringen von Krankheitskeimen ausgerüstet ist.

Die unverletzte Haut bildet den meisten Bakterien gegenüber ein unüberwindliches Hindernis, wie vielfach durch systematische Tierversuche und auch durch Untersuchungen der Haut von Krankenpflegern festgestellt werden konnte. Aber man kann hier nicht allgemeine Regeln

aufstellen, sondern muß, ganz abgesehen von individuellen, von Alter, Geschlecht usw. abhängigen Verschiedenheiten, den Eigenschaften der verschiedenen Arten der pathogenen Keime weitgehend Rechnung tragen. Gewisse Arten, wie z. B. die Tetanusbazillen, finden nur durch offene Wunden Eingang in die Gewebe, während es bei anderen, z. B. den Pest- und Rotzbazillen, nur der geringfügigsten Epithelverletzungen bedarf. Bei den Schleimhäuten liegen, trotzdem deren Schleimüberzug mitunter erhebliche bakterizide Wirkungen ausübt, die Verhältnisse weniger günstig, weil hier infolge des lockereren Baues und der infolgedessen häufiger vorkommenden Spalten im Epithel („physiologische Wunden") das Eindringen der Infektionserreger weniger behindert ist. Aber selbst wenn die schützenden Bedeckungen der Körperoberfläche nicht die Infektion des Körpers verhindern können, ist der tierische Organismus nicht schutzlos den Eindringlingen preisgegeben. Es treten die bakterienfeindlichen Eigenschaften der Körpersäfte in Aktion, die auf der Wirkung der von *Buchner* als „Alexine" bezeichneten bakteriziden Stoffe beruhen. Weiterhin kommt bekanntlich den Lymphdrüsen für die Zurückhaltung und Unschädlichmachung der von den Alexinen nicht abgetöteten Keime eine große Bedeutung zu. Auch die Phagozyten sind als Abwehrmittel des Organismus von Bedeutung. Wir werden im Kapitel „natürliche Immunität" noch des näheren auf die Bedeutung derjenigen Abwehrmaßregeln des Körpers einzugehen haben, die unter den Begriff der „Disposition" fallen.

Eintrittspforten der Infektionserreger.

Gewisse Infektionserreger können nicht von jedem beliebigen Gewebe des Körpers aus ihre krankhaften Wirkungen entfalten, sondern sind auf ganz bestimmte Eintrittspforten angewiesen. Der Choleravibrio z. B. kann nur vom Dünndarm aus das für ihn typische Krankheitsbild erzeugen, ist aber von der Haut oder auch nur vom Unterhautzellgewebe aus nicht imstande, seine pathogenen Eigenschaften zu entfalten. Andere Bakterien sind dagegen weniger an bestimmte Körperstellen gebunden. Der Tuberkelbazillus kann beispielsweise außer von den Schleimhäuten auch von der äußeren Haut aus tuberkulöse Infektionen herbeiführen.

Virulenz der Infektionserreger.

Die Infektionserreger selbst müssen ebenfalls bestimmte Bedingungen erfüllen, wenn sie die natürlichen Widerstandskräfte des von ihnen befallenen Organismus überwinden wollen. Sie müssen in ihrer Lebensenergie derartig beschaffen sein, daß sie sich schnell und zahlreich im tierischen Gewebe vermehren, wobei auch ihre Fähigkeit, entweder nur örtlich wirkende oder auch alle Gewebe des Körpers schädigende Substanzen (Gifte) zu bilden, eine Rolle spielt. Diese Eigenschaften, die gewöhnlich unter dem Namen „Virulenz" zusammengefaßt werden, sind für das Zustandekommen einer Infektion von mindestens derselben Bedeutung, wie die „Disposition" des befallenen menschlichen oder tierischen Körpers.

Für die Virulenz eines Mikroorganismus, die zur Frage der Pathogenität in naher Beziehung steht, wird von den meisten Autoren heutzutage als wesentliche Vorbedingung das Vorhandensein bestimmter chemischer, eiweißartiger Körper in den Mikroben angesehen. Diese Körper legen in der Wechselwirkung mit dem lebenden Körper die Widerstandskräfte des Organismus lahm und werden als Lysine oder Aggressine bezeichnet.

Inkubationszeit. Nach allem, was bisher auseinandergesetzt wurde, muß also der infizierende Krankheitskeim nicht nur mit dem zu infizierenden Organismus in Berührung kommen, sondern er muß nach Überwindung der sich ihm entgegenstellenden Hindernisse in das Gewebe desselben eindringen, sich örtlich oder in bestimmten Geweben vermehren und seine Gifte zur Wirkung bringen. Es folgt nun das erste Auftreten der für die jeweilige Infektion charakteristischen Krankheitserscheinungen nicht unmittelbar dem ersten Zusammentreffen von Krankheitserreger und Körperzellen. Regelmäßig vergeht eine gewisse Zeit, bis die infizierenden Keime die Widerstandskraft des Organismus überwunden und sich soweit vermehrt haben, daß entweder sie selbst oder ihre giftigen Produkte eine durch klinische Symptome bemerkbare schädigende Wirkung ausüben. Diese zwischen Einführung der Erreger und Krankheitsausbruch gelegene Periode bezeichnet man als „Inkubationszeit". Sie ist bei den einzelnen Infektionskrankheiten je nach den biologischen Eigentümlichkeiten der Erreger verschieden lang, schwankt aber auch bei einer und derselben Infektion in gewissen Grenzen, je nach der Menge des den Körper treffenden Infektionsstoffes, dessen Virulenz und der individuellen Empfänglichkeit des Individuums.

Verlauf der Infektion. Der Verlauf der Infektion ist durch die Wirkungen bestimmt, welche die spezifischen Erreger im Organismus ausüben, und von der Verbreitungsweise derselben bis zu einem gewissen Grad abhängig. Auch in dieser Beziehung können sogar für eine und dieselbe Bakterienart nicht allgemein feststehende Gesetze aufgestellt werden, sondern es kommen überall Verschiedenheiten zur Beobachtung, deren Ursachen wir keineswegs immer klar überblicken können.

Was zunächst die Art und Weise anbetrifft, in welcher die Krankheitskeime ihre Wirkungen im Körper entfalten, so muß zwischen lokalen und allgemeinen Wirkungen unterschieden werden. Die ersteren sind als Reaktion des Gewebes in der Nähe der Eintrittspforte der Erreger anzusehen, die letzteren treten in Erscheinung, wenn die sich dort bietenden Hindernisse überwunden sind und der gesamte Organismus oder ein größerer Teil der Organe unter der Einwirkung des infektiösen Agens oder dessen Produkten steht.

Die Infektionserreger können in verschiedener Weise dem Körper schädlich werden. Zunächst können sie im Gewebe, wo eine massenhafte Vermehrung der Keime stattfindet, als mechanisches Moment, als Fremdkörper wirken. So muß beispielsweise eine mechanische Wirkung als unausbleiblich angesehen werden bei schweren Fällen tropischer Malaria, in denen man oft die Kapillaren der lebenswichtigsten Gehirnabschnitte von Parasiten total vollgestopft findet. Allein diese Wirkungsform tritt wohl nur selten als maßgebender Faktor auf, bei bakteriellen Infektionen des Menschen kommt sie kaum in Betracht. Die ausgesprochenen Krankheitsbilder der meisten Infektionen sind vielmehr auf die von den Erregern produzierten chemischen Stoffe (Toxine und Endotoxine) zurückzuführen, die entweder lokal bleibend oder aber im ganzen Körper zirkulierend ihre schädigenden Einflüsse ausüben. Von einer großen Anzahl der pathogenen Mikroorganismen wissen wir ja durch einwandfreie Untersuchungen, daß sie giftige Stoffwechselprodukte absondern und dadurch ihre tödliche Wirkung ausüben. In Tetanuskulturen tritt z. B. ein Gift auf, das sich schon frühzeitig von den Bakterienleibern

isolieren läßt und auch von diesen gesondert dieselben Wirkungen auslöst, wie die Tetanusbazillen selbst. Andere Erreger, z. B. der Typhusbazillus und der Choleravibrio, sezernieren zwar keine Toxine, sind aber in ihrer Zellsubstanz giftig. Sie wirken im Körper dadurch toxisch, daß sie zugrunde gehen, denn ihr Zerfall, der durch die bakteriziden Kräfte des Körpers andauernd eintritt, macht die in ihren Leibern enthaltenen Giftstoffe (Endotoxine) frei. Auch bei denjenigen Krankheitskeimen, bei denen wir Giftwirkungen bisher nicht direkt nachweisen konnten, beispielsweise beim Milzbrandbazillus, muß man wohl dem Auftreten spezifischer Gifte die Hauptursache für die Krankheitserscheinungen und eventuell für den Tod des infizierten Organismus zuschreiben und annehmen, daß wir nur durch die Unzulänglichkeit unserer heutigen Untersuchungsmethoden vorläufig nicht diejenigen Bedingungen feststellen können, welche im lebenden Organismus oder im Reagenzglase zur Bildung solcher Stoffe notwendig sind.

Ausbreitung des Erregers.

Die Ausbreitung der einmal angesiedelten Infektionserreger im Körper kann nach verschiedenen Typen vor sich gehen, die aber auch hier wiederum nicht für jede Art eine konstante Eigentümlichkeit bilden.

Bei manchen Infektionen siedeln sich die Erreger nur in der unmittelbaren Umgebung ihrer Eintrittspforte an und bilden hier entweder lokale Herde (Staphylokokken im Furunkel, Streptokokken in Abszessen usw.), oder überschwemmen von hier aus den Körper mit ihren Giften (z. B. Tetanusbazillen). Andere Mikroben dringen weiter von der Eintrittsstelle aus vor, werden aber in den nächst gelegenen Lymphdrüsen zurückgehalten und wuchern in ihnen weiter (z. B. Drüsentuberkulose). Wieder andere Infektionskeime wandern unaufhaltsam weiter, indem sie Schritt für Schritt sich neue, den bisher infizierten benachbarte Gebiete erobern. Diese Ausbreitung in continuo finden wir beispielsweise sehr häufig bei Infektionen des Respirationstraktus, wo allmählich immer tiefer liegende Gebiete des Epithelbezuges, vom Kehlkopf aus bis hinab zu den feinsten Bronchiolen, von der Krankheit befallen werden.

Metastasen.

Weiterhin geschieht die Verbreitung der Infektion sehr häufig durch Metastasenbildung. Sobald die Erreger von der ersten Stätte ihrer Ansiedlung durch den Lymphstrom ins Blut gelangt sind, können sie durch dasselbe in die entferntesten Körperorgane verschleppt werden und dort, wenn sie günstige Ansiedlungsbedingungen treffen, neue — sekundäre — Krankheitsherde veranlassen. Auf derartige Metastasenbildung sind z. B. die Roseolen beim Typhus zurückzuführen, die Gelenkaffektionen, die bei der Gonorrhöe so häufig auftreten, usw. In die Blutbahn gelangte Infektionserreger setzen sich mit Vorliebe an den Herzklappen fest, wo sie wuchern. Durch Abstoßung infizierter Gewebspartikel kommt es vielfach dann zur Bildung infektiöser Embolien. Daß auch mechanische Momente zur Metastasenbildung führen können, erhellt aus der Pathologie der infektiösen Lungenerkrankungen, bei denen der Strom der Inspirations- oder Exspirationsluft die Erreger im Bronchialbaum nach den entferntesten Teilen der Lunge weitertragen kann.

Septikämie.

Wenn Infektionserreger in der Blutbahn sich vermehren, wenn das Blut also nicht nur vorübergehend Transportmittel, sondern für längere Zeit Vermehrungsstätte, gewissermaßen das Kulturmedium von Krankheitskeimen ist, so nennen wir diesen Infektionszustand „Septikämie“. In der menschlichen Pathologie werden die meisten Septikämien durch

Streptokokken hervorgerufen, doch gibt es z. B. auch durch Staphylokokken, Pestbazillen, Milzbrandbazillen usw. bedingte Blutinfektionen.

Die hier besprochenen verschiedenen Verbreitungsarten sind nun nicht etwa für die einzelnen pathogenen Erreger in allen Fällen die gleichen, sondern es kann sich das Virus einer und derselben Krankheit je nach den besonderen Verhältnissen des Erregers sowohl (Wachstumsenergie, Menge, Virulenz), als auch des betroffenen Körpers (Widerstandskraft des Gesamtorganismus oder der einzelnen Gewebe, Eintrittspforten) auf verschiedene Weise ausbreiten. Im Tierexperimente läßt sich diese Behauptung unschwer durch Variation der Infektionsbedingungen beweisen, aber auch bei natürlichen Erkrankungen des Menschen findet sie oft Bestätigung. So kann der Gonokokkus, der sich auf zusagenden Schleimhäuten im allgemeinen in continuo ausbreitet, auch durch die Blutbahn verschleppt werden und so metastatische Herde z. B. in den Gelenken oder an den Herzklappen bilden, Streptokokken können lokal fortschreitende Erkrankungen (Erysipel), Metastasen und auch septikämische Infektionen hervorrufen.

Der zeitliche Verlauf und die Schwere der Infektion ist gleichfalls einerseits durch den Widerstand bedingt, den der Organismus dem eingedrungenen Feind gegenüber leisten kann, und andrerseits durch die jeweilige Intensität, mit welcher die pathogenen Keime vorgehen können. In letzterer Beziehung spielen die Eintrittspforten vielfach eine große Rolle, denn es ist klar, daß bei allen Infektionen, welche durch die Blutbahn im Körper ihre Ausbreitung nehmen, die Allgemeinerscheinungen um so schneller sich einstellen werden, je günstiger die Resorptionsverhältnisse liegen. Wir sehen deshalb im Tierexperiment auch Infektionskeime bei intraperitonealer oder gar intravenöser Einverleibung viel schneller wirken, als wenn wir selbst größere Mengen desselben Virus subkutan applizieren. Natürlich spielt auch die Virulenz und vor allem auch die Menge der Infektionserreger eine große Rolle. Es wird hiervon ja in erster Linie abhängen, wie schnell die zur Auslösung der Krankheitserscheinungen notwendige Menge der schädlichen Stoffwechselprodukte im Körper aufgespeichert sein wird. Daß das klinische Bild je nach der verschiedenen Verbreitungsweise und Verbreitungsschnelligkeit der Erreger im einzelnen Falle sehr variieren kann, ist nach dem Gesagten wohl ohne weiteres einleuchtend.

Erscheinungen an der Infektionsstelle.

Wenden wir uns nun etwas spezieller den Wirkungen zu, welche die Infektionserreger im infizierten Körper ausüben! An der Eintrittspforte rufen nicht alle Mikroorganismen nachweisbare pathologische Veränderungen hervor, wenn sie nicht in großen Mengen vorhanden sind. Es ist bekannt, daß z. B. der Pestbazillus die Haut, die er durchwandert, unverändert läßt und erst in den nächstgelegenen Lymphdrüsen manifeste Krankheitserscheinungen hervorruft, die Tuberkelbazillen können die Schleimhaut durchdringen, ohne daß diese primär tuberkulös erkrankt. Aber dieses Fehlen jeglicher örtlicher Erscheinungen ist doch immerhin als Seltenheit zu betrachten, bei den meisten Infektionen treten an der Eintrittspforte der Erreger ausgesprochene lokale Reaktionen auf, die zum Teil für die jeweilige Krankheit spezifische Merkmale bieten, zum Teil aber auch das gewöhnliche Bild der Entzündung aufweisen. Da auch durch bakterienfreie Kulturfiltrate dieselben örtlichen Erscheinungen hervorgerufen werden können und da auch das Proto-

plasma harmloser Saprophyten, wenn es in größerer Menge einverleibt wird, entzündungserregend wirkt, so ist bewiesen, daß die Entzündungserscheinungen durch im Protoplasma enthaltene bzw. von ihm sezernierte Giftstoffe bedingt sind. Die Entzündungserscheinungen können alle möglichen Formen bieten, von der serösen und fibrinösen Entzündung an bis zu den schwersten gangränösen Prozessen und bis zur Bildung von entzündlichen Granulationsgeschwülsten. Eine sehr häufige Entzündungsform, die nicht nur an der Eintrittspforte, sondern auch sonst überall im Körper durch pathogene Mikroorganismen hervorgerufen werden kann, ist die Eiterung. Sie entsteht dadurch, daß die Mikroorganismen oder ihre Toxine positiv chemotaktisch wirken, d. h. die Leukozyten anziehen. Ein und derselbe Mikroorganismus ruft nun aber nicht stets dieselbe Entzündung hervor, sondern es können je nach der Menge und der Virulenz der Erreger, besonders aber auch je nach der anatomischen Beschaffenheit des betroffenen Gewebes verschiedene lokale Reaktionszustände eintreten. So z. B. entstehen durch Streptokokken hier seröse Exsudate, dort fibrinöse, dort eitrige Entzündungen.

Die lokalen Erscheinungen sind vielfach als Ausdruck der Abwehrmaßregeln des Körpers aufgefaßt worden, durch die er sich nach Möglichkeit der eingedrungenen Keime zu entledigen sucht. *Metschnikoff* und seine Schüler schreiben bekanntlich den Leukozyten die ausschlaggebende Rolle für die Vernichtung eingedrungener Keime zu und haben ihre scharfsinnigen Deduktionen durch umfangreiche Experimentalstudien zu stützen gesucht; andere Forscher wollen dagegen den bakteriziden Körpersäften, auch ohne deren zelluläre Elemente zu berücksichtigen, mindestens die gleiche Bedeutung zugeschrieben wissen. Wie dem auch sei, es steht fest, daß in Entzündungsherden die bakterienfeindlichen Kräfte des Organismus den Kampf gegen die eingedrungenen Schädlichkeiten aufnehmen und in der Tat auch vielfach Infektionsprozesse am Fortschreiten hindern, also örtlich begrenzen. Deshalb ist es aber noch nicht angängig, jede lokale Reaktion lediglich als Abwehrreaktion aufzufassen. Denn es gibt, wie sich im Tierversuche unschwer beweisen läßt, Fälle, in denen starke lokale Reaktionen als Ausdruck einer allgemeinen Immunität angesehen werden müssen und wo umgekehrt bei Nichtvorhandensein eines derartigen Immunitätsgrades trotz geringerer örtlicher Erscheinungen die Infektion rapide fortschreitet.

Giftwirkungen der Erreger.

Die Allgemeinerscheinungen, welche im Gefolge aller schwereren Infektionen auftreten und das klinische Krankheitsbild hauptsächlich charakterisieren, sind bedingt durch die Giftstoffe der Infektionserreger, die im Körper kreisen und nun auch auf sehr entfernt liegende, für die jeweiligen Toxine besonders empfängliche Organe ihre schädigende Wirkung ausüben können. Man kann das Vorhandensein von Bakteriengiftstoffen im Blute bei schweren Infektionskrankheiten unter Umständen durch das Tierexperiment leicht nachweisen. So gelingt es z. B. durch geringe Mengen des Blutes bei schweren Tetanusfällen Mäusen eine tödliche Tetanusvergiftung beizubringen, ebenso kann das typische Bild, welches im Tierkörper durch Diphtherietoxin hervorgerufen wird, bei Meerschweinchen durch Injektion von Organextrakt an Diphtherie verstorbener Menschen oder Tiere experimentell erzeugt werden. In beiden Fällen kommen lebende Infektionserreger nicht in Frage.

Aber das Kreisen der Bakteriengifte im Blute und den Säften genügt an und für sich nicht, um die charakteristischen allgemeinen Erscheinungen einer Infektion hervorzurufen, sondern das Gift muß an empfängliche Organe gebunden werden. *Ehrlich* wies nach, daß das Toxin mittelst seiner haptophoren Gruppe an bestimmte Zellen, die passende Gegengruppen bieten, zunächst verankert werden muß. Daß eine Bindung zwischen Gift und Gegengift in den empfänglichen Organen tatsächlich stattfindet, läßt sich experimentell im Reagenzglasversuch beweisen, ein Versuch, auf welchen wir noch bei der Besprechung der Antitoxine zurückkommen werden. Erst wenn eine solche Bindung erfolgt ist, tritt die spezifische Wirkung des Giftes ein, sie bleibt aber aus, wenn ein Organismus keine Zellen mit Affinitäten für das Toxin besitzt, d. h. wenn er unempfänglich ist. Bei Tauben z. B., die mit Tetanussporen infiziert werden, tritt, trotzdem in ihrem Blute Tetanustoxine in großen Mengen kreisen, keine Erkrankung auf, weil das Zentralnervensystem dieser Tiere keine passenden Rezeptoren für das Toxin bietet.

Aus den soeben besprochenen Tatsachen und theoretischen Erwägungen geht nun hervor, daß der Nachweis der spezifischen Bakterientoxine im Blut und in den Körpersäften nicht immer gelingen wird. Denn die Bindung des Giftes an die Zellen erfolgt meistens sehr rasch. Das im Blute zirkulierende Gift wird sofort von den mit Affinitäten ausgestatteten Zellen abgefangen. Wenn das Gift bereits an die Zellen im Organismus gebunden ist, wird es sich in solchen Fällen, in denen kein Überschuß vorhanden ist, nicht mehr im Blute feststellen lassen; nur bei sehr schweren Infektionen, bei denen der Körper fortwährend von neugebildeten Toxinmengen überschwemmt wird, wird der Nachweis möglich sein. Es werden dann auch gewisse Toxinmengen mit dem Urin ausgeschieden.

Eine weitere Schwierigkeit für den Nachweis spezifischer Bakteriengifte liegt darin, daß die durch sie im Tierversuch hervorgerufenen Erscheinungen vielfach zu wenig charakteristisch sind. Aber immerhin ist man sehr wohl berechtigt, aus den Erfahrungstatsachen, die uns das nähere Studium des Diphtherie- und des Tetanusgiftes an die Hand gegeben hat, weitgehende Analogieschlüsse auch für andere Infektionen zu ziehen.

Die Art der Allgemeinreaktionen ist naturgemäß bei den verschiedenen Infektionen keineswegs eine auch nur annähernd gleiche, denn es ist einleuchtend, daß je nach dem Sitze des hauptsächlichsten Krankheitsherdes, nach der Ausbreitung des Prozesses, nach der Wirkungsart und den jeweiligen besonderen Eigentümlichkeiten der Erreger und ihrer Gifte und ferner auch nach der Resistenz, die der Körper der Infektion entgegenzusetzen vermag, die vielseitigsten Kombinationen und verschiedenartigsten Krankheitsbilder entstehen können.

Fieber. Als die zunächst klinisch am meisten in Erscheinung tretende Allgemeinerscheinung ist das Fieber bekannt, das fast allen Infektionen eigentümlich ist. Es ist zwar nicht gesagt, daß in allen Stadien und in jedem Falle einer Infektionskrankheit die Körperwärme der Erkrankten erhöht sein muß — die Tuberkulose und andere chronische Infektionskrankheiten beispielsweise verlaufen oft lange Zeit ohne Fiebererscheinungen —, aber jeder pathogene Mikroorganismus kann Fiebererscheinungen auslösen und der Fieberverlauf ist denn auch vielfach als Index für das Fortschreiten bzw. den Ablauf von Infektionsprozessen verwertbar

Daß das Fieber in unmittelbarstem Zusammenhange mit der Anwesenheit von Infektionserregern im Organismus steht, läßt sich experimentell sehr leicht beweisen. Wir sehen bei Tieren, die wir künstlich mit Bakterienreinkulturen infizieren, Fiebererscheinungen auftreten und ebenso stellen sich beim Menschen Steigerungen der Temperatur ein, wenn wir ihm, wie es z. B. bei Schutzimpfungen stattfindet, pathogene Bakterien einverleiben. Dieselben Erfahrungen lehren uns aber auch, daß es zur Auslösung von Fieber nicht der Anwesenheit lebender Mikroorganismen bedarf, sondern daß abgetötete Bakterienleiber dieselben Erscheinungen verursachen. Über die näheren Ursachen des Zustandekommens des Fiebers sind wir trotz zahlreicher Untersuchungen, die zur Klärung dieser Frage dienen sollten, bisher noch völlig im Unklaren. Wir wissen nicht, ob die Giftstoffe der Bakterien, die entweder von diesen sezerniert werden oder durch ihr während jeder Infektion stattfindendes Zugrundegehen im Körper frei werden, selbst das fiebererzeugende Agens sind oder ob das letztere erst in den Körpergeweben durch die Stoffwechselprodukte der Bakterien, ähnlich wie durch Enzyme, aus dem Körpereiweiß entsteht. Auch die Fragen, ob die pyrogenen Substanzen für alle Infektionserreger die gleichen sind und welche chemische Konstitution sie besitzen, sind noch keineswegs geklärt.

Die Bedeutung des Fiebers bei Infektionen hat man früher teleologisch als Abwehrreaktion des Körpers angesehen und hat auch experimentell zu beweisen gesucht, daß die erhöhten Körpertemperaturen den Erregern gegenüber entwicklungshemmend oder gar bakterizid wirken sollten. Aber diese Anschauung und ihre experimentellen Stützen können heute einer strengen Kritik nicht mehr standhalten. Wir müssen vielmehr auch hier zugeben, daß unsere Erkenntnis den im Organismus vor sich gehenden komplexen Vorgängen noch nicht gefolgt ist und wahrscheinlich mit unseren heutigen Untersuchungsmethoden auch nicht folgen kann. Allgemeingültige Gesetze werden auch für das Wesen des Fiebers wahrscheinlich nicht bestehen und man kann seine Entstehung und Bedeutung nicht allein an Tieren studieren, die sich im Vergleich zum menschlichen Organismus gerade in dieser Beziehung ganz verschieden verhalten, sondern man muß den kranken Menschen zum Ausgangspunkt derartiger Untersuchungen wählen. Bei diesem tritt ja das die Infektion begleitende Fieber bekanntlich in sehr verschiedenen, für einzelne Krankheiten typischen Formen in Erscheinung, bei der experimentellen Infektion des Tieres dagegen finden wir so prägnante Unterschiede nicht. Für jede Infektionskrankheit muß das Wesen des Fiebers besonders studiert werden. Aus der vergleichenden Betrachtung der bei verschiedenen Krankheiten gesammelten Tatsachen geht deutlich hervor, daß es nicht bei allen Infektionen einheitlich wirkende Substanzen sind, welche das Fieber erzeugen. Wie könnte man sonst beispielsweise die so charakteristisch verschiedenen Typen des Malariafiebers deuten, wie könnte man es erklären, daß bei Mischinfektionen durch den sekundär hinzutretenden Krankheitskeim die ursprüngliche Fieberkurve so deutlich beeinflußt wird! Die fiebererzeugenden Substanzen sind eben voneinander verschieden und haben teilweise geradezu spezifische Charaktere. Zum Teil ist das Fieber sicher als ein Indikator für die Abwehrreaktion des Körpers aufzufassen. Wir wissen aus dem Tierexperiment, daß das Auftreten spezifischer Schutzstoffe, deren Bildung wir durch Einführung

bestimmter Infektionserreger in den Organismus anregen können, von Fiebersteigerungen begleitet ist und können daher annehmen, daß auch im infektiös erkrankten Menschen die Bildung der Schutzstoffe einen Ausdruck im Fieber als Begleiterscheinung außerordentlich rasch gesteigerter Arbeitsleistung des Körpers findet. Weiterhin haben wir wohl den Zerfall zahlreicher Erythrozyten, der im Tierexperiment Fieber bedingt und bei zahlreichen Infektionen nachgewiesenermaßen in erheblichem Umfange durch Hämolysine vor sich geht, für das Zustandekommen des Fiebers nicht unberücksichtigt zu lassen. Bei Malaria sehen wir, daß der Ausbruch des Fiebers direkt mit dem Entwicklungsgang der Parasiten im Zusammenhang steht. Wenn die Vermehrung der Parasitengenerationen durch Chinin verhindert wird, bleibt auch das Fieber aus, trotzdem die Parasiten im Blute weiter existieren. Die Giftwirkung der Malariaparasiten, das geht aus dieser Tatsache hervor, ist an gewisse Entwicklungsstadien gebunden; sie erfolgt vor allem bei der Teilung. Also auch die biologischen Faktoren der Infektionserreger sind ein maßgebender Punkt. Daß auch der jeweilige Zustand des invadierten Gewebes nicht ohne Einfluß auf die Fieberentstehung sein kann, lehrt uns das Wesen der Tuberkulinreaktion, die beim Bestehen junger tuberkulöser Herde ganz anders ausfällt als bei alten tuberkulösen Prozessen.

Wir können als Facit aus den soeben angeführten Darlegungen, welche die für die Fieberentstehung in Betracht kommenden Faktoren doch wohl sicher noch nicht erschöpfen, den Satz hinstellen: Das Wesen des infektiösen Fiebers ist ein sehr komplexer Vorgang, dessen Ursachen sehr verschiedener Art sind und über dessen Zustandekommen wir nur wenig wissen.

Leukozytose. Eine augenfällige Veränderung, die im Gefolge vieler Infektionen im Organismus in Erscheinung tritt, ist die Vermehrung der Leukozyten im Blut. Wir finden eine solche bei den weitaus meisten infektiösen Prozessen des Menschen und sehen im Gegensatz zu diesen eine Verminderung der weißen Blutzellen nur beim Typhus, bei Masern, bei Malaria und bei nicht lokalisierter Sepsis. Über das Zustandekommen der infektiösen Leukozytose sind auf Grund zahlreicher Experimentalstudien verschiedene Theorien aufgestellt worden, die aber alle nur sehr wenig befriedigend sind und deshalb wohl nicht immer das für den kranken Menschen Richtige treffen, weil wir im Tierexperiment nicht die im infektionskranken Menschen vorliegenden Verhältnisse so, wie es zur Beurteilung dieser Fragen nötig wäre, nachahmen können. Bei der künstlichen Infektion der Tiere finden wir beispielsweise fast stets zunächst eine auffallende Verminderung der weißen Blutzellen im zirkulierenden Blut. Der Grund hierfür liegt in der plötzlichen Überladung des Organismus mit den schädlichen Stoffen der Erreger, wodurch die Tätigkeit der die Leukozyten bildenden Organe brachgelegt wird.

Bei dem an einer Infektionskrankheit leidenden Menschen dagegen treffen wir eine derartige Hypoleukozytose fast niemals im Beginne der Krankheit an. Schon daraus geht hervor, wie vorsichtig man mit der Verallgemeinerung der aus den Ergebnissen des Tierexperiments gewonnenen Erfahrungen für die menschliche Pathologie sein muß.

Die meisten Autoren sind heute der Ansicht, daß die Vermehrung der Leukozyten, die im Gefolge der Infektionen im Blut oder an der

örtlichen Infektionsstelle auftritt und als „entzündliche Leukozytose“ bezeichnet wird, durch chemotaktische Einflüsse seitens der Mikroorganismen bzw. durch deren Gift hervorgerufen wird. Diese letzteren locken durch chemische Reize die in den hämopoetischen Organen befindlichen Leukozyten in die Blutbahn an (positive Chemotaxis) bzw. stoßen sie bei den erwähnten Infektionen, die mit Hypoleukozytose einhergehen, ab (negative Chemotaxis). In erster Linie kommen bei diesen Vorgängen die polynukleären Leukozyten in Betracht, und zwar meist nur die neutrophilen, seltener auch die eosinophilen. Eine Beteiligung der Myelozyten ist von einigen Autoren für die Diphtherie und für Pneumonie konstatiert worden.

Über die Bedeutung, welche dem vermehrten bzw. verminderten Auftreten der weißen Blutzellen für den Verlauf der Infektionen, die Vernichtung der Infektionsstoffe in den Geweben, Organen und im Blut zukommt, sind übereinstimmende Ansichten noch nicht erzielt worden. Im Vordergrunde der Theorien steht die Lehre *Metschnikoffs*, der bekanntlich in der Leukozytose einen Verteidigungsvorgang des Organismus sieht und den Ausgang der Krankheit wesentlich von der Zahl und Energie der die Mikroorganismen vernichtenden weißen Blutzellen („Phagozyten“) beeinflußt glaubt.*)

Bemerkt sei hier noch, daß auch in differentialdiagnostischer und prognostischer Beziehung die Vermehrung oder Verminderung der Leukozyten bei Infektionskrankheiten Verwertung gefunden hat. In ersterer Hinsicht ist eine Hyperleukozytose in typhusverdächtigen dunklen Infektionsfällen gegen die Diagnose „Abdominaltyphus“ verwertbar, bei der Erkennung perityphlitischer Abszesse und sonstiger Eiterungen im Abdomen ist der Befund vermehrter weißer Blutzellen ein heute wohl allgemein anerkanntes Hilfsmittel usw. Prognostisch hat man beispielsweise bei der Pneumonie das Ausbleiben einer ausgesprochenen Leukozytose als ungünstig angesehen.

Anämien.

Aber mit der Hyper- bzw. Hypoleukozytose sind die Blutveränderungen, die wir im Gefolge von Infektionskrankheiten vielfach auftreten sehen, noch nicht erschöpft, wir finden auch oft schwere Anämien und Verminderung des Hämoglobingehaltes und müssen diese Erscheinungen auf die spezifischen hämolytischen Gifte zurückführen, die zahlreichen Infektionserregern eigen sind. Die Hämolysine sind erst in jüngster Zeit studiert worden und sollen in einem anderen Kapitel dieses Buches noch etwas näher beschrieben werden.

Milztumor.

Auch der Milztumor, der ein konstantes Symptom vieler Infektionskrankheiten bildet, wird nach den heutigen Anschauungen mit dem infolge der Hämolysinwirkung auftretenden massenhaften Zerfall der Blutzellen erklärt, deren Zerfallsprodukte in der Milz aufgespeichert werden. Neben dieser Erklärung muß allerdings auch wohl berücksichtigt werden, daß in der Milz für die zugrunde gegangenen Erythrozyten gleichzeitig neue Blutzellen gebildet werden und daß auch die Bildung der spezifischen Schutzstoffe, die nach einwandfreien experimentellen Untersuchungen zum Teil in der Milz entstehen, die gesteigerte Funktion dieses Organs und damit auch seine größere Blutfülle und Hyperplasie erklärt.

---

*) Auf die wichtigsten Punkte der „Phagozytentheorie“ *Metschnikoffs* wird in dem Kapitel „Immunität und Schutzimpfung“ kurz eingegangen werden.

Ernährungsstörungen und Schädigungen des Nervensystems.

Die pathogenen Mikroorganismen und deren Gifte haben auch nachteilige Wirkungen auf die Ernährungsvorgänge in den einzelnen Organen, sie können hier parenchymatöse und wohl auch amyloide Degeneration bedingen. Ferner sind hier die mannigfachen Störungen im Gebiete des Nervensystems zu erwähnen, die im Gefolge bestimmter Infektionen auftreten. Nicht nur bei jenen infektiösen Erkrankungen, bei denen das Virus eine besondere Affinität zum Nervensystem hat (Tetanus, Lyssa usw.), sondern bei allen Infektionskrankheiten können schwere Affektionen des Gehirns, des Rückenmarks und auch der peripheren Nerven auftreten, die als Giftwirkungen zu deuten sind. Über das nähere Wesen dieser Affektionen sind wir noch nicht genauer orientiert, da prägnante anatomisch nachweisbare Veränderungen nur sehr selten und inkonstant gefunden werden. Auch funktionelle Störungen des nervösen Apparates entstehen in den mannigfaltigsten Formen.

Spezifizität der Infektionen und deren Erreger.

Wir hatten im Beginne dieses Kapitels die Bedingungen kennen gelernt, die erfüllt sein müssen, wenn ein Mikroorganismus für den Menschen oder für das Tier infektiös wirken soll, und müssen nunmehr auf die Frage eingehen, wie weit die Wirkungen der einzelnen Krankheitserreger als spezifische gelten müssen und welche Beweise wir für ihre Spezifizität besitzen. Auf die historische Entwicklung der Spezifizitätslehre der ansteckenden Krankheiten, die bis in die ältesten Zeiten in ihren Anfängen zu verfolgen ist und durch die fortschreitende Erkenntnis und die daraus folgenden Änderungen der Anschauungen eines der interessantesten Kapitel der Geschichte der Medizin bildet, kann hier nicht näher eingegangen werden.

Als der eigentliche wissenschaftliche Begründer der Lehre von dem wohlcharakterisierten konstanten Verhalten der pathogenen Mikroorganismen muß *Robert Koch* gelten, der uns zuerst die exakten Methoden an die Hand gab, nach denen wir Bakterien aus jedem beliebigen Material isolieren und reinzüchten und nach denen wir ihre Lebensbedingungen und Lebensäußerungen im Reagenzglase und im Tierkörper näher studieren können. Mit diesen Methoden ist es gelungen, eine große Anzahl von Spaltpilzen scharf voneinander zu trennen, und mit ihnen konnten auch die mannigfachen Angriffe, die gegen die Artverschiedenheit und Konstanz der pathogenen Keime immer wieder unternommen worden sind, zurückgewiesen werden. Es wurde eine ganze Reihe von wohlcharakterisierten Krankheitserregern festgestellt, die sich auch nach vielfacher Umzüchtung auf künstlichen Nährmedien in ihren morphologischen und biologischen Eigenschaften, in ihrem färberischen Verhalten immer gleich blieben und die auch im Tierversuch stets dasselbe konstante Verhalten aufwiesen. Lange Zeit sind gegen das Gesetz der strengen Spezifizität der Krankheitserreger erbitterte Kämpfe geführt worden, die auch in den Ergebnissen falscher Experimente anscheinend eine Stütze fanden. Namentlich war es *Nägeli,* der eine unbegrenzte Variabilität der Bakterien verfocht und behauptete, daß ein und derselbe Mikroorganismus im Verlaufe der Generationen morphologisch und biologisch verschiedene Formen annehmen und je nach den äußeren Bedingungen bald harmlos sein, dann aber unter gewissen, noch unbekannten Bedingungen bald Typhus, bald Cholera usw. erzeugen könne. Es sollte experimentell bewiesen sein, daß der in der Natur weit verbreitete und völlig harmlose

Heubazillus sich durch akkommodative Züchtung unter besonderen Verhältnissen in den gefährlichen Milzbrandbazillus umzüchten lasse. Aber alle diese Ergebnisse wurden unwiderleglich als Trugschlüsse erkannt und mußten von allen Seiten fallen gelassen werden.

Kriterien für die ätiologische Bedeutung eines Mikroorganismus.

Drei Forderungen sind es, die wir heute an einen Mikroorganismus, den wir als spezifischen Erreger einer Krankheit anerkennen sollen, zu stellen haben: 1. muß sein konstantes Vorkommen in allen Fällen der betreffenden Krankheit erwiesen sein, 2. darf er nicht gefunden werden bei andersartigen Erkrankungen oder bei gesunden Menschen bzw. Tieren und 3. muß im Tierversuch (unter der Voraussetzung natürlich, daß das betreffende Bakterium überhaupt für Versuchstiere pathogen ist) durch eine künstliche Übertragung von Reinkulturen das analoge Krankheitsbild ausgelöst werden können. Und diese Forderungen sind denn auch bei den bisher als spezifische Krankheitserreger anerkannten Mikroorganismen erfüllt worden. Es gibt heute wohl keinen ernsten Forscher mehr, der sich der Fülle der beweisenden Tatsachen noch verschließen könnte. Wir können jetzt, wo wir beispielsweise die Erreger der Pest und des Aussatzes kennen, dank den Ergebnissen der experimentellen Forschung diese Krankheiten genau studieren und sehen, daß sich die Wirkungen ihrer Erreger immer gleich bleiben und daß sie in klinischer und epidemiologischer Beziehung auch heute noch dieselben Erscheinungen zeigen, welche sie, nach den alten Überlieferungen zu schließen, auch vor Jahrhunderten und Jahrtausenden aufgewiesen haben.

Besonders prägnante Beweismittel erwuchsen der strengen Spezifizitätslehre später noch durch die Arbeiten *R. Kochs*, die zur Auffindung des Tuberkulins führten. Es stellte sich heraus, daß durch dieses aus Kulturen des Tuberkelbazillus gewonnene Präparat selbst bei Injektion äußerst geringer Mengen in jedem Organismus, der tuberkulöse Veränderungen bot, ausgesprochene Reaktionen ausgelöst wurden, daß aber im gesunden Körper oder bei Erkrankungen, die nicht durch den Tuberkelbazillus hervorgerufen sind, selbst durch wesentlich höhere Dosen eine ähnliche Wirkung nicht erzielt wird. Diese Erscheinung, die hier als ihrem Wesen und ihrer allgemeinen Bedeutung nach bekannt vorausgesetzt werden darf und außerdem später noch bei der Besprechung der Tuberkulose zu würdigen sein wird, kann nur so gedeutet werden, daß das Tuberkulin Gifte enthält, welche auf tuberkulöses Gewebe spezifisch wirken. Diese Gifte sind nur den Bazillen der Tuberkulosegruppe eigen, aus denen das Tuberkulin hergestellt ist. Aus keinen anderen Bakterienarten lassen sich Präparate gewinnen, die auch nur annähernd in dieser Weise den tuberkulösen Organismus beeinflussen.

Wenn wir somit im Tuberkulin ein Beweismittel haben, wie die Stoffwechselprodukte und Gifte eines Mikroorganismus streng spezifisch bei derjenigen Infektion wirken, die durch eben diesen Krankheitserreger bei Menschen oder Tieren verursacht sind, so wurden noch weitere untrügliche Beweise für die Spezifizität der Bakterien durch die Immunitätsforschungen gebracht, die im letzten Dezennium mit so großem Eifer von allen Seiten aufgenommen wurden und die uns so zahlreiche und wichtige Aufschlüsse über bisher dunkle Gebiete der Infektionslehre gegeben haben. Wir werden in später folgenden Kapiteln in den Bakteriolysinen, Agglutininen, Präzipitinen und Antitoxinen vier voneinander verschiedene Körper als Reaktionsprodukte des Organismus

auf die Infektion näher kennen lernen. Diese Antigene, die nach Vorbehandlung mit einer bestimmten Bakterienart im Körper entstehen, sind ebenfalls spezifisch, d. h. sie wirken nur gegenüber derjenigen Bakterienart, die bei der Immunisierung verwandt wurde und demnach zu ihrer Entstehung Veranlassung gab. Ein Tetanusantitoxin z. B. wirkt nur gegenüber dem vom Tetanusbazillus sezernierten Gift, ein Choleraserum löst im Tierkörper nur Choleravibrionen auf usw. Die Spezifizität dieser Antikörper ist eine so strenge, daß sie, wie wir sehen werden, für die Diagnostik uns unschätzbare Dienste leisten und daß sie die zuverlässigsten Mittel sind, wenn es gilt, im Bakteriensystem sich besonders nahestehende Arten voneinander zu trennen. Für die Differenzierung der Choleraerreger von den choleraähnlichen Vibrionen z. B. haben sich die Immunitätsreaktionen als die einzigen Merkmale erwiesen, die jeden Irrtum ausschließen und die allen sonstigen, die morphologischen und biologischen Eigentümlichkeiten berücksichtigenden Untersuchungsmethoden bei weitem überlegen sind. Und wenn die bei der Immunisierung entstehenden Antikörper derartig spezifisch sind, so ist damit natürlich der Beweis geliefert, daß auch die Mikroorganismen, welche den Tierkörper zu ihrer Bildung anregten, durchaus artverschieden, d. h. streng spezifische sind.

---

6. VORLESUNG.

Misch- und Sekundärinfektionen.

Es kann als ein heute allgemein anerkanntes Gesetz gelten, daß jeder Mikroorganismus, der als Erreger einer spezifischen Infektionskrankheit anerkannt ist, für sich allein nach einer für jeden Infektionserreger wechselnden Inkubationszeit die Krankheit auslösen kann. Das kann jederzeit bewiesen werden und ist häufig genug experimentell durch Versuche mit Reinkulturen der pathogenen Bakterien festgestellt worden. Wenn auch bei einem Teil der spezifischen Infektionskrankheiten die Erreger in Reinkultur, wie man sich ausdrückt, vorhanden sind, so werden in vielen Fällen doch neben den spezifischen Keimen andere Mikroorganismen gefunden: die spezifischen Erreger der primären Infektion finden sich vergesellschaftet mit anderen Mikroorganismen. Man kann dieselben allgemein als Begleitbakterien oder Begleitmikroorganismen bezeichnen. *Wesen der Misch- und Sekundärinfektionen.*

Es ist hierbei zunächst noch die Frage offen gelassen, ob es sich um eine eigentliche Mischinfektion oder um eine sekundäre Infektion handelt. Zwischen beiden besteht ein wesentlicher Unterschied. Unter einer Mischinfektion im engeren Sinne können wir nur einen solchen Prozeß verstehen, bei welchem der Erreger der Hauptkrankheit, der eigentlichen Infektionskrankheit, zu gleicher Zeit oder annähernd gleichzeitig eindringt mit anderen Bakterien. Eine Sekundärinfektion dagegen liegt vor, wenn zunächst ein pathogener Mikroorganismus mehr oder weniger lange Zeit das Feld behauptet, die pathologisch-anatomischen Veränderungen setzt und den Verlauf der Krankheit zunächst allein beeinflußt, und erst dann, nachdem örtliche und allgemeine Schädigungen eingetreten sind, sich sekundär andere Mikroorganismen hinzugesellen, die sekundär infizierenden Bakterien, welche nun ihrerseits das Krankheitsbild je nach dem Grade ihrer Vermehrungsfähigkeit, Giftbildung usw. mit beeinflussen. Es ist ohne weiteres klar, daß bei der Mischinfektion im Gegensatz hierzu von vornherein eine Beeinflussung des örtlichen und allgemeinen Krankheitsprozesses und der damit in Zusammenhang stehenden klinischen Symptome, pathologisch-anatomischen Veränderungen usw. durch die zu gleicher Zeit mit den eigentlichen Infektionserregern eingedrungenen Bakterien stattfindet. Sehr häufig werden die Begriffe Misch- und Sekundärinfektion allerdings nicht auseinandergehalten und es ist in der Tat in vielen Fällen überhaupt unmöglich, *Unterschied zwischen Misch- und Sekundärinfektion.*

z. B. bei akut verlaufenden Infektionskrankheiten, zu unterscheiden, ob zu gleicher Zeit mit den Infektionserregern oder zeitlich nach ihnen die Begleitbakterien eindrangen, ob also eine Mischinfektion oder ob eine Sekundärinfektion vorliegt.

Zustandekommen der Misch- und Sekundärinfektion.

Die Mischinfektion kann in zweierlei Weise zustande kommen. Entweder ist in dem infizierenden Material der primäre Infektionserreger mit anderen pathogenen Keimen vorhanden, so daß dann die verschiedenen infektiösen Spezies zusammen eindringen, z. B. bei Splittern, die mit Tetanus- und Eitererregern behaftet sind, oder aber, und das ist das häufigere, es kommt die Mischinfektion dadurch zustande, daß das Gewebe an der Eintrittspforte, durch welche die Erreger einer spezifischen Infektionskrankheit in den Körper eindringen, bereits pathogene Keime auf seiner Oberfläche beherbergt. So entsteht z. B. bei Diphtherie, beim Scharlach die Mischinfektion. Hier dringen gleichzeitig mit den spezifischen Erregern Streptokokken ein, die bisher in latentem Zustande auf der Schleimhaut der Rachenorgane vegetierten.

Bei der Sekundärinfektion werden durch den primären Infektionsprozeß direkt Eingangspforten für neue Spezies dadurch geschaffen, daß Gewebsschädigungen mit Nekrose, Gewebszerfall, Geschwürsbildung oder Epithelverluste gesetzt werden.

Für das Zustandekommen sowohl der Misch- wie der Sekundärinfektion ist aber nicht allein die lokale Schädigung durch die eigentlichen Infektionserreger von Bedeutuug, sondern in vielleicht ebenso hohem Grade die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Gesamtorganismus durch die Ansiedlung und Giftwirkung der primär infizierenden Spezies. Diese Schädigung findet vielleicht schon während der Inkubationszeit der Primärinfektion statt. So kommt es zu einer Herabsetzung der allgemeinen Widerstandsfähigkeit und der bakteriziden Kräfte des gesunden Körpers.

Übergänge zwischen Misch- und Sekundärinfektion.

In vielen Fällen ist es außerordentlich schwer oder gar nicht möglich, mit Sicherheit zu unterscheiden, ob es sich überhaupt um misch- oder sekundär-infizierende Mikroorganismen handelt, wenn mehrere Spezies in einem vom kranken Menschen stammenden Material nachgewiesen werden. Die Frage ist namentlich bei der Untersuchung von Körpersekreten aufgetaucht und näher studiert worden. Wenn in Se- und Exkreten, z. B. Sputum, Rachensekret, Eiter usw., verschiedene Mikroorganismen gefunden werden, so brauchen — darauf hat man schon seit langer Zeit hingewiesen — überhaupt nicht sämtliche der gefundenen Mikroorganismen auch in den erkrankten Körpergeweben wirklich vorhanden gewesen zu sein. Die Verhältnisse werden am einfachsten durch die Worte Sekretsymbiose und Gewebssymbiose gekennzeichnet. Namentlich da, wo es sich um Sekrete aus Körperhöhlen handelt, die mit der Luft kommunizieren, können saprophytische Keime zur Vermehrung gelangt sein. So findet man tatsächlich in den Kavernen von Phthisikern neben eigentlichen pathogenen Mischinfektionserregern (Symbionten) ganz harmlose Keime, wie Sarzine, Hefen und andere in der Luft vorkommende Mikroorganismen. In den toten Gewebsmassen solcher Körperhöhlen erfahren derartige saprophytische Keime oft eine nicht unerhebliche Vermehrung. Ferner können sich dem Kaverneninhalt bei dem Transport durch die Luftwege nach außen noch zahlreiche Spaltpilze, z. B. aus der Mundhöhle, beimengen. Nun kann man

zwar durch Waschen des Sputums aus der Mundhöhle stammende Begleitbakterien von denjenigen trennen, die bereits im Kaverneninhalt vorhanden waren, aber damit ist noch nicht entschieden, ob beispielsweise die zusammen mit den Tuberkelbazillen im Sputum der Phthisiker gefundenen Bakterien überhaupt im Gewebe der Lunge sich angesiedelt und pathologische Prozesse bedingt hatten oder nur im Kaverneninhalt sich vermehrt hatten. Für alle diejenigen Fälle, wo eine Entscheidung über die aktive Beteiligung der bei einer Infektion gefundenen Spezies an dem Krankheitsprozesse nicht möglich ist, ist die Einführung des nichts vorweg nehmenden Namens „Begleitbakterien" zu empfehlen. Unter Begleitbakterien können auch nichtpathogene Mikroorganismen verstanden werden; von derartigen Saprophyten soll im folgenden nicht die Rede sein.

Wirkung der Mischinfektion auf den Krankheitsverlauf.

Eine der wichtigsten Fragen über die Misch- und Sekundärinfektion ist die ihrer Wirkung auf den erkrankten Organismus bezüglich des Verlaufs der Erkrankung. Es hat namentlich zu Beginn der bakteriologischen Ära viele Ärzte gegeben, welche der Sekundärinfektion eine antagonistische Wirkung auf den primären Infektionsprozeß zuschreiben wollten. Von vereinzelten Beobachtungen wollten Empiriker verallgemeinernde Schlüsse ziehen und in dem Hinzutreten einer Mischinfektion ein gewisses Heilbestreben der Natur erblicken. Sobald die Forschung in exakter Weise diesen Angaben näher trat, stellte sich allerdings heraus, daß antagonistische Wirkungen verschiedener Mikroorganismenarten bei einem Infektionsprozeß kaum vorhanden sind. Namentlich zeigten die bakteriologischen Untersuchungen aller experimentell durchforschten Krankheitsfälle beim Menschen, daß die Virulenz der Infektionserreger für Tiere in den meisten Fällen gesteigert wird, wenn mehrere Mikroorganismenarten zusammen in einem infizierten Organismus sich vermehren. Diese Tatsache wurde in ziemlich umfangreicher Weise bei Diphtheriebakterien, Streptokokken, Staphylokokken, Milzbrandbakterien und anderen experimentell auch an Tieren begründet. Die Urteile über antagonistische Wirkungen verschiedener Infektionserreger haben sich, soweit sie aus Tierversuchen gefolgert wurden, bei Nachprüfungen auf Grund der neueren Erfahrungen über Immunität als zu optimistisch herausgestellt. Bei Tierversuchen mit denjenigen Bakterien, die hier naturgemäß in erster Linie in Frage kamen, nämlich den Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, muß man stets berücksichtigen, daß Tiere verhältnismäßig wenig empfänglich für diese Krankheitserreger sind. Die Dosen der Infektionsstoffe sind im Tierversuch meist sehr groß. Überall da, wo zunächst die eine Bakterienart und erst nach einiger Zeit die zweite, meist mittelst subkutaner Injektion, einverleibt wird, ist der Umstand in Rechnung zu ziehen, daß die von den ersten Infektionserregern allgemein erhöhte Resistenz des Körpers antagonistische Wirkungen vortäuschen kann. Auch die schwankende Virulenz der Mikroben erschwert es uns häufig sehr, ein richtiges Urteil zu fällen.

Ebenso haben Versuche aus neuerer Zeit, mit den abgetöteten Produkten einer Bakterienart antagonistisch im Tierkörper auf die Entwicklung einer anderen zu wirken, nicht den gewünschten Erfolg gehabt. Die wenigen nach dieser Richtung positiven Angaben, z. B. die günstige Wirkung der Pyocyanase, d. i. eines aus abgetöteten Pyo-

cyaneuskulturen gewonnenen fermentartigen Stoffes, auf verschiedene Infektionsprozesse bedürfen noch weiterer Prüfung und Bestätigung.

Auch die klinischen Beobachtungen über Mischinfektionen beim kranken Menschen sprechen dafür, daß die primär und sekundär infizierenden Bakterien im allgemeinen nicht nur keinen Verlust ihrer Virulenz erleiden, sondern meist eine Zunahme aufweisen. Durch das Hinzutreten einer pathogenen Bakterienart zu einem bereits bestehenden Infektionsprozeß oder durch das gleichzeitige Eindringen zweier pathogener Mikroorganismen wird eine Krankheit geschaffen, die im allgemeinen einen rascheren Verlauf nimmt, als die Infektion mit einer Bakterienart allein. Viele chronische Infektionsprozesse nehmen infolge des Hinzutretens von sekundärinfizierenden Bakterien einen akuten und häufig ungünstigen Verlauf, und dasselbe gilt für die akuten Krankheiten, bei denen es sich nach Lage der Sache meist weniger um sekundär, als um gleichzeitig eindringende Mikroorganismen, Mischinfektionserreger im engeren Sinne, handelt.

Babès und *Cornil* haben ein Schema aufgestellt, nach welchem sich die misch- und sekundärinfizierenden Bakterien gruppieren lassen:

a) Assoziation zweier gleichartig pathogener Bakterienarten, z. B. Streptokokken und Staphylokokken,

b) Assoziation verschiedener Infektionserreger, vor allem der Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken mit den verschiedensten anderen Bakterien (Diphtherie-, Tetanus-, Tuberkel-, Typhusbazillen),

c) Vergesellschaftung von Bakterien mit Protozoen (Amöben, Trypanosomen) oder Schimmelpilzen,

d) Assoziation von verschiedenen Protozoen, z. B. Tertiana- mit Quartanaparasiten,

e) Assoziation von pathogenen Bakterien mit Saprophyten, die erst infolge der Wirkung des primären Infektionserregers pathogene Eigenschaften annehmen können.

Möglichkeiten der Bakterienassoziation.

Wassermann unterscheidet vier Möglichkeiten bezüglich der Verbreitung der verschiedenen, die Bakterienassoziation zusammensetzenden Bakterienarten im Organismus: 1. die verschiedenen Bakterienarten bleiben lokalisiert (z. B. Diphtheriebazillen und Streptokokken in den Mandeln); 2. die primären und sekundären Spezies verbreiten sich beide im Organismus, z. B. Pestbazillen und Streptokokken; 3. es gibt Bakterienassoziationen, bei welchen die primäre Art lokalisiert bleibt, während die sekundär eingedrungenen Keime eine fortschreitende Verbreitung zeigen, z. B. sehr häufig bei Tuberkulose oder Diphtherie mit nachfolgender Sepsis; endlich 4. die primäre Bakterienart verbreitet sich unter dem Einflusse der sekundär infizierenden, welche an der Eintrittspforte lokalisiert bleibt, z. B. Streptokokken in den Pockenpusteln.

Die Zahl der Bakterienassoziationen ist eine außerordentlich große. Es können sich nicht nur zwei, sondern unter Umständen auch drei und noch mehr Arten von Mikroorganismen im Körper des infizierten Individuums lokal oder allgemein verbreiten und so die kompliziertesten Krankheitsbilder hervorrufen. Allerdings zeigt die praktische Erfahrung, daß gewisse Bakterienassoziationen die häufigsten sind und immer wiederkehren. Es ist dies die Vereinigung von pathogenen Streptokokken oder Staphylokokken mit den verschiedensten Mikroorganismen. Der bio-

logische Prozeß verläuft in diesen Fällen meist so, daß entweder Streptokokken oder Staphylokokken, in selteneren Fällen auch beide zusammen das Krankheitsbild komplizieren und, wie wir uns ausdrücken, zu einem septischen gestalten. Denn gerade in diesen Fällen entfalten die genannten Kokken, die Wundinfektionserreger κατ' ἐξοχήν, so außerordentlich leicht ihre Fähigkeit, im Blute sich zu halten, sich durch das Blut transportieren zu lassen und sogar sich in ihm zu vermehren. Es besteht eine weitgehende Analogie zwischen den Prozessen, bei welchen wir die Streptokokken und Staphylokokken als primäre und alleinige Erreger hauptsächlich kennen, den Wundinfektionen, und den Sekundär- oder Mischinfektionen. Die lokale Schädigung der Eingangspforte, die bei der Wunde durch das Trauma geschaffen ist, wird bei der Mischinfektion durch die lokale Ansiedlung der primären Infektionserreger gesetzt. So finden wir bei Tuberkulose (Lungen), Diphtherie (Mandeln), Typhus (Darmgeschwüre), Scharlach (Mandeln), Masern (Lungen), Pocken (Pusteln), Gelenkrheumatismus (Mandeln), Tetanus (Splitterinfektion) die Streptokokken und auch Staphylokokken in den primären Krankheitsherden. Fälschlicherweise sind mehrfach die mischinfizierenden Streptokokken wegen ihres beinahe konstanten Vorkommens als die Erreger der genannten Krankheiten, z. B. bei Gelenkrheumatismus, Scharlach usw., proklamiert worden.

---

7. VORLESUNG.

Immunität und Schutzimpfung.

Begriff der Immunität.

Die Immunität eines Individuums kann man bezeichnen als die Unempfänglichkeit desselben gegenüber einer Infektion, an welcher, einen sicheren Infektionsmodus vorausgesetzt, unter den gleichen Bedingungen andere Individuen derselben Art und Rasse erkranken. So lange wir die Ursachen der ansteckenden Krankheiten nicht kannten, war es nur in beschränktem Grade möglich, die Frage, worauf die Unempfänglichkeit gegenüber Infektionskrankheiten beruht, wie sie sich künstlich herabsetzen oder steigern läßt, experimentell zu untersuchen. Allerdings stammt eines der besten Immunisierungsverfahren, welches wir besitzen, die Schutzpockenimpfung, aus einer Zeit, in welcher über die Ursachen der ansteckenden Krankheiten so gut wie nichts Tatsächliches erforscht war. Die Schutzpockenimpfung hat sich in der von *Jenner* angegebenen Form bewährt, trotzdem wir auch heute den Erreger der Pocken noch nicht kennen. Aber die zahlreichen Untersuchungen und Arbeiten, welche auf den fundamentalen Entdeckungen von *Edward Jenner* und später von *Louis Pasteur* und *Robert Koch* fußten und mit den Kulturen der Krankheitserreger an Tieren und Menschen angestellt wurden, haben eine so gewaltige Menge von biologischen Tatsachen ans Licht gefördert, daß man heute von der Immunitätslehre als einer besonderen Wissenschaft sprechen kann. Der umfangreiche Stoff ist in verschiedenen Werken zusammenfassend niedergelegt, so u. a. in *Metschnikoffs* „l'Immunité des maladies infectieuses", in *Dieudonnés* kurzgefaßtem Leitfaden: „Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie" und in zahlreichen Monographien, wie sie im vierten Band des Handbuches der pathogenen Mikroorganismen von den hervorragendsten Immunitätsforschern gesammelt sind. Das zielbewußte Studium der Immunität hat zur Auffindung vieler, auch praktisch erprobter Immunisierungsverfahren geführt.

Natürliche Immunität.

Wir unterscheiden eine natürliche oder angeborne Immunität von der erworbenen Unempfänglichkeit. Die natürliche Immunität eines Individuums ist allerdings nicht in allen Fällen eine vollkommene. Durch natürliche oder künstliche Schädigungen des Organismus kann sie verloren gehen. Krankheiten, welche einzelne Organe oder den ganzen Körper schwächen, können es mit sich bringen, daß beispielsweise Tiere einer Rasse, deren gesunde Individuen eine konstante Immunität gegen die natürliche Infektion besitzen, erkranken. Durch Hungernlassen, Erzeugung eines künstlichen Diabetes (Phloridzindiabetes),

durch Übermüdung (Tretmühle), durch übermäßige Abkühlung (Entfernung der Haare bei stark behaarten Tieren) läßt sich die natürliche Immunität mancher Tiere gegen bestimmte Infektionserreger experimentell entfernen, z. B. diejenige der weißen Ratten gegen Milzbrand. Auch gelingt es bei den meisten Krankheiten, von Natur aus unempfängliche Tierrassen durch Einverleibung sehr großer Mengen der Infektionserreger tödlich zu infizieren. Die Widerstandskräfte des Körpers sind eben, wie die Leistungen und Funktionen der einzelnen Organe und des Gesamtorganismus überhaupt, beschränkt.

Resistenz und Disposition.

Für natürliche Immunität wird auch vielfach der Ausdruck „natürliche Resistenz" gebraucht. Wenn man von „Resistenz" eines Individuums gegenüber einer Infektionskrankheit spricht, so kommt in dieser Bezeichnung noch mehr als bei dem Worte „natürliche Immunität" zum Ausdruck, daß es sich um einen wechselnden Begriff handelt, denn es ist allgemein bekannt, daß die Resistenz eines Individuums gegenüber ein und derselben Infektion zeitlich eine wechselnde ist. Ein und derselbe Mensch besitzt auch für verschiedene Krankheiten eine verschiedene Empfänglichkeit, und umgekehrt zeigen bei der Infektion mit einem und demselben Infektionserreger verschiedene Menschen eine außerordentlich verschiedene Resistenz. Die individuell verschiedenen anatomischen und biologischen Faktoren, welche in ihrer Gesamtheit die Empfänglichkeit bedingen, fassen wir unter dem Begriff der persönlichen „Disposition" zusammen.

Scheinbare Immunität.

Die natürliche Immunität ist vielfach nur eine scheinbare. Es besteht in diesen Fällen keine eigentliche Unempfänglichkeit der Gewebe gegenüber einem Infektionserreger, sondern die äußeren Schutzvorrichtungen des Körpers sind derartige, daß die pathogenen Keime überhaupt nicht eindringen können. Das gleiche gilt übrigens auch für die erworbene Immunität. Ein Mensch kann z. B. eine außerordentlich geringe Resistenz seines Darmepithels gegen Choleraerreger besitzen und erkrankt nur deshalb nicht an dieser Krankheit, weil sein Magensaft dauernd so außerordentlich große Mengen von Säuren enthält, daß die Cholerabakterien den Magen nicht in lebendem Zustande passieren können. Krankheitskeime, welche von der Lunge eindringen, werden z. B. infolge sehr guter Schutzvorrichtungen in der Nase zurückgehalten, wo sie keine infektiösen Eigenschaften entfalten können. Auch der lokale Zustand vieler Schleimhäute, die lokale Immunität derselben verhindert vielfach eine allgemeine Infektion und täuscht so eine Immunität des Individuums da vor, wo es sich doch nur um lokale Resistenz einzelner Körpergewebe handelt.

Aber die Hauptrolle bei der natürlichen Immunität spielen doch die inneren Schutzvorrichtungen des Körpers. Darüber sind sich alle Forscher einig. Eine Verschiedenheit der Auffassung tritt nur da zutage, wo es sich darum handelt, den Mechanismus dieser inneren Schutzvorrichtungen näher zu erforschen bzw. zu erklären. Es stehen sich hier zwei Lager gegenüber, deren eines an die cellularpathologischen Lehren sich angeschlossen hat, während im andern sich Autoren befinden, welche, mehr von den Überlegungen der Humoralpathologen ausgehend, ihre Forschungen ausgeführt haben.

Bedeutung der Phagozytose.

Metschnikoff hatte seine wichtigen Beobachtungen, daß Bakterien und Sproßpilze von Zellen, namentlich von Leukozyten und Lymphozyten

aufgenommen und verdaut werden können, in geistreicher und umfassender Weise an den verschiedensten Tierarten und bei den verschiedensten Krankheiten weiter studiert und sah, daß vollvirulente Keime von solchen Freßzellen vernichtet werden können. Die große Rolle, welche die Phagozyten bei der natürlichen Immunität spielen sollen, begründete *Metschnikoff* vor allem durch Beobachtungen, wonach pathogene Bakterien sich in einem natürlich immunen Tier, z. B. Milzbrandbakterien im Frosch, vermehren können, sobald man durch sinnreich erdachte Methoden verhindert, daß die Leukozyten die eingebrachten Bakterien angreifen können. Nach *Metschnikoff* gibt es mobile und fixe Phagozyten. Zu den mobilen gehören die Leukozyten, Lymphozyten und andere im Blute vorkommende Zellen, z. B. aus dem Knochenmark, während als fixe Phagozyten gewisse Bindegewebs- und Endothelzellen bezeichnet werden. Der Schwerpunkt wird von *Metschnikoff* auf die mobilen Elemente gelegt. Nach der Größe werden die Phagozyten unterschieden in Makrophagen und Mikrophagen. Zu den letzteren gehören allein die mononukleären Leukozyten, während die übrigen zu den Makrophagen zu zählen sind. Nach allem, was wir über das Zugrundegehen von Bakterien und geformten Bestandteilen innerhalb des Tierkörpers wissen, muß aber die Vernichtung der Bakterien auch innerhalb der Freßzellen in letzter Instanz durch gelöste Stoffe, also durch Fermente stattfinden.

Alexine. In dieser Tatsache ist gewissermaßen der Übergang zu der Lehre *Buchners* zu suchen, der die Behauptung aufgestellt hat, daß es in erster Linie die zellfreien Körpersäfte sind, welche bei der natürlichen Immunität die Abwehrrolle gegenüber den Infektionserregern übernehmen. Die hier in Betracht kommenden Stoffe sind von *Buchner* als Alexine bezeichnet. Der Ausgangspunkt von *Buchners* Untersuchungen war die Tatsache, daß das Blutserum vieler Tiere und auch des Menschen die Fähigkeit hat, Bakterien im Reagenzglase abzutöten. Diese von *Fodor* und *Nuttall* sowie von *Buchner* näher studierte Tatsache wurde vielfach mit dem gleichen Resultate nachgeprüft. *Buchner* betrachtet als Träger dieser Kraft des Serums im Reagenzglase die Alexine und stellte fest, daß es sich hier um außerordentlich labile Körper handelt, die durch Erwärmen auf 56—60° C leicht zerstört werden können, besonders stark nur bei Körpertemperatur und bei schwach alkalischer Reaktion des Mediums und Gegenwart von Salzen ihre bakterizide Fähigkeit ausüben. Es wurde von *Buchner* auch festgestellt, daß im lebenden Körper von Tieren, welche gegen eine Infektionskrankheit immun sind, die Erreger der Infektion, z. B. im Unterhautzellgewebe, in den zellfreien Flüssigkeiten der Körperhöhlen, ohne daß Leukozyten zur Stelle sind oder ihre Wirksamkeit entfalten, zugrunde gehen. Auf Grund dieser und ähnlicher Tatsachen ist kaum daran zu zweifeln, daß Beziehungen zwischen dem Alexingehalt des Blutes und einer Infektionsmöglichkeit existieren. Aber diese Beziehungen sind nicht so gesetzmäßig, daß man aus der Wirksamkeit des Blutes oder Serums eines Tieres in vitro Schlüsse ziehen kann auf die Immunität des Individuums, von dem das Serum oder Blut stammt. Mit den Alexinen allein läßt sich die natürliche Immunität ebensowenig erklären wie allein mit der Phagozytenlehre. Es handelt sich hier vielmehr um außerordentlich komplexe Vorgänge, die wir bis jetzt nur teilweise kennen. Aber das eigentliche Wesen der natür-

lichen Immunität ist durch den Nachweis gewisser Eigenschaften des Blutes und gewisser Zellen (Phagozyten) des Immuntieres keineswegs völlig geklärt.

Beziehungen zwischen Alexinen und Phagocyten.

Die meisten Autoren nehmen gegenüber den Lehren *Buchners* und *Metschnikoffs* heute eine vermittelnde Stellung ein. Man sagt, daß die verdauende Tätigkeit des Serums und der Phagozyten höchstwahrscheinlich auf denselben oder ähnlichen Stoffen beruhe. Es handelt sich um fermentähnliche Körper, welche von Zellen geliefert werden. Denn wie alle wichtigen Lebensäußerungen des Organismus überhaupt an celluläre Vorgänge geknüpft sind und wie alle Krankheitsvorgänge in letzter Instanz cellularpathologischen Gesetzen gehorchen, so ist auch die Abwehr von Schädlichkeiten höchstwahrscheinlich stets an den Zustand und die Funktionen der Zellen geknüpft. Es ist nun von keiner sehr großen Bedeutung und hat auch keine prinzipielle Tragweite, daß man auf die intracelluläre oder extracelluläre Vernichtung der Bakterien so großen Wert legt. Wenn auch manche Autoren die Rolle der Leukozyten gänzlich leugnen und andere sagen, daß die Alexine keine reinen Sekretionsprodukte, sondern nur Absterbeprodukte der Leukozyten wären, so ist es doch bei dem heutigen Stande unseres Wissens angebracht, nicht in Extreme zu verfallen. *Buchner* hat sich selbst am besten mit den Tatsachen abgefunden, indem er eine zwischen der rein humoralen und der phagozytären Lehre vermittelnde Theorie entwickelte. Danach spielen die Leukozyten bei der Abwehr der Infektionen eine Rolle, indem sie die eingedrungenen Keime, soweit sie das vermögen, fressen. Die Alexine andrerseits werden auf den Reiz der Infektionserreger von den Körperzellen sezerniert, wobei auch wieder die beweglichen Leukozyten eine Rolle spielen, und sind auch namentlich bei der Vernichtung virulenter Infektionskeime beteiligt. Sie schwächen die letzteren und machen sie zur Aufnahme durch die Phagozyten geeignet. Wenn hiernach den Leukozyten auch nicht die dominante Rolle zufällt, die *Metschnikoff* ihnen in der Immunitätslehre zuweisen möchte, so ist ihre Bedeutung doch keineswegs zu unterschätzen. Auch bei der Wirkung von künstlichem Immunserum dürfte ihnen eine beträchtliche Rolle neben den Bakteriolysinen *Pfeiffers* zufallen.

Natürliche Gift-immunität.

Wenn schon die Verhältnisse bei der Abwehr lebender Infektionserreger schwierige sind, so trifft das noch mehr zu bei der natürlichen Immunität gegen Gifte. Die Phagozyten spielen hier keine Rolle und auch von der Annahme etwaiger im Blute oder in Körperflüssigkeiten vorhandener Gegengifte, welche das Analogon der Alexine bilden würden, kann keine Rede sein. Denn es zeigt sich, daß Gift, welches den von Natur giftunempfänglichen Tieren einverleibt wird, oft außerordentlich lange im Blute kreist oder in den Körpersäften nachweisbar ist, ohne durch ein Antitoxin neutralisiert zu werden. Wir wissen, daß Schildkröten und Hühner gegen Tetanusgift immun sind und daß Schweine große Mengen von Schlangengift vertragen können. Auch ist es bekannt, daß Ratten dem Diphtheriegift gegenüber eine große Unempfänglichkeit aufweisen. Aber bei diesen Tieren lassen sich weder durch einen Reagenzglasversuch Antitoxine im Blute nachweisen, noch gelingt es, im Tierkörper eine Neutralisierung der Gifte festzustellen. Am befriedigendsten ist noch die mit Hilfe der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie mögliche Erklärung, daß in den Zellen der immunen Tiere diejenige das Gift

bindende Substanz fehlt, welche bei den empfänglichen Tieren die Bedingung für den Eintritt der Giftwirkung ist.

Erworbene Immunität. Die erworbene Immunität kann eine aktive oder passive sein. Beide treffenden Namen stammen von *Ehrlich.* Wir erhalten eine passive Immunität durch eine Immunisierung, bei welcher der zu immunisierende Organismus sich nicht aktiv an der Neubildung von Schutzstoffen beteiligt. Die Übertragung der Schutzstoffe auf die frischen Tiere erfolgt hier im wesentlichen durch das Serum aktiv immunisierter Tiere, in dem sie enthalten sind. Der Organismus leistet außer der Resorption der fertigen Schutzstoffe verhältnismäßig wenig Arbeit, um in den Zustand der Immunität zu gelangen. Die passive Immunität dauert nur so lange an, als die einverleibten Schutzstoffe im Organismus des Tieres vorhanden sind. Sobald das fremde Serum und mit ihm die spezifischen Körper wieder ausgeschieden sind, was nach einigen Wochen, höchstens Monaten der Fall ist, so ist auch die Immunität erloschen.

Im Gegensatz hierzu wird die aktive Immunität von einem Individuum durch eine Arbeitsleistung erworben. Der Organismus, welcher aktiv immunisiert wird, macht eine Reaktion durch, die der Ausdruck einer erhöhten Zelltätigkeit ist, und diese letztere wird ausgelöst durch Reize, wie sie von den einverleibten Krankheitserregern oder ihren Giften, sobald diese zur Resorption gelangen, ausgeht. Der Tierkörper muß sich die Stoffe, mittelst deren er sich vor den Bakterien schützen kann, erst selbst bilden, und zwar unter der Einwirkung der Krankheitserreger, mögen diese nun in vollvirulentem, abgeschwächtem oder abgetötetem Zustande ihm einverleibt sein. Durch diese Zelltätigkeit, die im Sinne der Physiologie und Mechanik eine Arbeitsleistung darstellt, wird eine Zustandsänderung oder Umstimmung gewisser Zellen des Körpers herbeigeführt. Die Versuche über die Bildung der Antikörper bei Cholera sowie Bindungsversuche bei Tetanus sprechen dafür, daß bei den verschiedenen Infektionskrankheiten verschiedene Zellgruppen des Organismus vorwiegend für die Erzeugung der Immunkörper und Bindung der Gifte in Tätigkeit treten. Die Antigene sind spezifisch, d. h. nur gegen die Bakterienart wirksam, mit deren Hilfe sie dargestellt sind, und treten meist erst am 5. bis 10. Tage nach der Einverleibung des immunisierenden Agens auf. Sie verschwinden aber nach einiger Zeit wieder, während die Immunität, d. h. die Zustandsänderung des Körpers bleibt. Die Zustandsänderung findet ihren Ausdruck in der Fähigkeit des Körpers, auf einen kleinen Reiz, den die spezifischen Infektionserreger liefern, sofort und an jeder Körperstelle die Antigene zu bilden. Es handelt sich also um einen Zustand veränderter Reizbarkeit. Ohne den Begriff des Reizes kommen wir bei der Erklärung des Zustandekommens von Immunität nicht aus. Denn wenn man rein chemische Bindungs- und Affinitätsgesetze als maßgebend betrachten wollte, so ist das Mißverhältnis zwischen Arbeit und Gegenleistung viel zu groß. Hier muß eben der Begriff der „Reize“ eingefügt werden.

Erworbene Resistenz. Von der erworbeneu Immunität scharf zu trennen ist die erworbene Resistenz. Die erworbene Resistenz kann eine allgemeine oder lokale sein und ist stets nur von kurzer Dauer im Gegensatz zur echten Immunität. Lokale Resistenz kann z. B. durch Stauungshyperämie erzeugt werden, allgemeine Resistenz durch die Einverleibung von tonischen Mitteln, welche auf die blut- und leukozytenbildenden Stoffe wirken, z. B. Salzlösungen,

Fleischextrakt usw. Bei der Resistenz fehlt das Spezifische, d. h. die Wirkung gegenüber nur einem bestimmten Infekionserreger, was sich auch in dem Fehlen spezifischer Veränderungen im Blut der zeitweilig resistent gemachten Individuen zeigt.

Zustandekommen der erworbenen Immunität.

Die aktive erworbene Immunität ist ein spezifischer Vorgang. Sie kann entweder durch spontane natürliche Erkrankung oder durch künstliche Infektion erworben werden. Es ist besonders wichtig, daß eine langdauernde Immunität nicht nur nach schweren, sondern häufig auch nach den leichten, kaum merkbaren Erkrankungen zurückbleibt. Bei den verschiedenen Krankheiten ist die Dauer der erzielten Immunität eine verschiedene. Manche Erkrankungen, z. B. Scharlach, Pocken, hinterlassen Immunität für Lebenszeit, andere, z. B. Streptokokkenerkrankungen, meist nur für kurze Zeit. Es spielen hierbei nicht nur Rassen- und individuelle Unterschiede der Impflinge eine Rolle, sondern auch die Virulenz und Immunisierungskraft des Infektionsstoffes, die bei einer und derselben Bakterienart wechselnd sein kann.

Außer durch das Überstehen von Infektionskrankheiten, wobei es sich um einen natürlichen oder spontanen Vorgang handelt, kann auch durch die künstliche spezifische Immunisierung oder Schutzimpfung Immunität erzielt werden. Man kann Immunität gegen die lebenden Infektionsstoffe selbst erzeugen oder gegen die Toxine der Mikroorganismen. Je nachdem lösliche Gifte von Bakterien (Toxine) oder die Infektionserreger selbst bzw. deren Leibessubstanzen (Endotoxine) einverleibt werden, erhält man eine antitoxische oder antiinfektiöse Immunität. Die Giftimmunität soll hier nicht besprochen werden. Abgesehen davon, daß dieselbe im Zusammenhange mit der passiven Immunisierung, im besonderen der Gewinnung der Antitoxine im folgenden Kapitel dargestellt wird, sind die löslichen sezernierten Gifte zur aktiven Immunisierung des Menschen nicht zu verwenden. Denn um höhere, für die Praxis allein brauchbare Grade von Giftimmunität zu erzielen, würden auch größere Mengen von Gift einverleibt werden müssen. Hiermit ist aber stets eine gewisse Gefahr für das zu immunisierende Individuum verbunden. Wenn daher die direkte aktive Giftimmunisierung beim Menschen nicht zu empfehlen ist, so kommt dafür die Zuführung der Antitoxine, welche beim Tier durch Vorbehandlung mit Toxinen in steigenden Dosen, d. h. also durch aktive Immunisierung mit Giften gewonnen sind, in erster Linie in Frage.

Immunisierungsmethoden.

Die verschiedenen Methoden, welche für die Immunisierung vorgeschlagen sind, lassen sich am besten in folgendes Schema einreihen:

I. Aktive Immunisierung mit Infektionserregern allein:
1. mit lebenden vollvirulenten Infektionserregern,
2. mit lebenden abgeschwächten Infektionserregern,
3. mit abgetöteten Infektionserregern, die in ihrer Form erhalten, mechanisch zerkleinert oder chemisch in Lösung gebracht sein können.

II. Aktive Immunisierung, kombiniert mit passiver Immunisierung:
1. mit lebenden vollvirulenten Infektionserregern,
2. mit lebenden abgeschwächten Infektionserregern,
3. mit abgetöteten Infektionserregern.

Die verschiedenen Methoden der aktiven Immunisierung sind in bezug auf die Schutzkraft, welche sie verleihen, keineswegs gleichwertig.

Je nachdem die aktive Immunisierung allein oder die aktive kombiniert mit der passiven angewandt wird, ist der Eintritt der Immunität, vom Augenblick der Einverleibung des Immunisierungsmittels ab gerechnet, ein verschiedener. Bei der mit der passiven kombinierten aktiven Immunisierung tritt die Immunität infolge der zusammen mit dem Infektionsstoff fertig in dem Serum einverleibten Schutzstoffe sofort auf. Wird aber die aktive Immunisierung allein, ohne Benutzung der Schutzstoffe des Serums, angewandt, so wird das zu immunisierende Individuum erst nach Verlauf einiger Tage (meistens zwischen dem 5.—15. Tage) für die Infektion unempfänglich. Die Reaktion des Organismus beginnt naturgemäß, sobald die Immunisierungsstoffe resorbiert werden, und führt schon bald zur Bildung der spezifischen Stoffe, der Bakteriolysine, Agglutinine oder Antitoxine. Bis zum fünften Tage werden diese Körper allerdings vorwiegend in der Milz und dem Knochenmark, den Hauptbildungsstätten derselben, aufgespeichert. Erst am fünften Tage beginnen die spezifischen Stoffe in größerer Menge in das Blut überzutreten. Sobald der zur Bindung der Bakteriensubstanz an die Zellen führende Reiz ganz abgeklungen ist, hört auch die Bildung und Abstoßung der Immunkörper auf. Es werden dann freie, im Blute kreisende Antikörper natürlich nicht mehr zu finden sein; wohl aber kann die Zustandsänderung der Zellen, wie oben begründet, zeitlebens bestehen bleiben. Am verständlichsten wird diese Tatsache, wenn man an die Ganglienzellen des Großhirns denkt. Reize, welche diese Zellen getroffen haben, können eine unter Umständen für die ganze Lebenszeit des Individuums zurückbleibende Wirkung entfalten, wie sie z. B. in Erinnerungsbildern gegeben ist. Die rein chemisch-physikalische Theorie, wenn sie nur das Gesetz der chemischen Massenwirkungen berücksichtigt, würde hier im Stiche lassen.

Negative Phase der Immunisierung.

Bis zum Eintritt der Immunität ist im allgemeinen nach der Injektion des Schutzimpfstoffes eine erhöhte Empfänglichkeit des Individuums festzustellen. Mit Hilfe der *Ehrlich*schen Theorie, die später skizziert werden soll, läßt sich diese Tatsache ohne Schwierigkeiten erklären. Da nämlich die spezifische Immunisierung als eine Steigerung der natürlichen Immunität aufgefaßt werden kann und so zustande kommt, daß die Immunisierungsstoffe an die Rezeptoren der Körperzellen herantreten und sich mit ihnen binden, so wird bis zum Abstoßen der infolge dieser Bindung überschüssig erzeugten, freiwerdenden Antikörper ein geringerer Gehalt des Blutes an freien Antigenen vorhanden sein.

Beurteilung von Schutzimpfungsverfahren.

Welches der Verfahren für die Immunisierung und Schutzimpfung bei den einzelnen Krankheiten am zweckmäßigsten angewandt wird, darauf soll bei Besprechung der einzelnen Kapitel eingegangen werden. Stets sollte man sich, mag man nun im Laboratoriumsversuch Tiere immunisieren oder in der Praxis Schutzimpfungsverfahren bei Menschen oder Tieren anwenden, vor Augen halten, daß die Zustandsänderung des Körpers, welche wir als aktive Immunität bezeichnen und mit dem Verfahren anstreben, nicht ohne energische Reaktion des Körpers, die als Ausdruck einer Arbeitsleistung desselben aufzufassen ist, erworben werden kann.

Als Indikatoren für die durch ein Immunisierungsverfahren erreichte Umstimmung des Körpers leisten bezüglich der antiinfektiösen, gegen die lebenden Erreger gerichteten Immunität die Bakteriolysine die besten

Dienste, soweit sie überhaupt bei der Immunisierung entstehen. Im übrigen wird der Erfolg eines Immunisierungsverfahrens beurteilt:

1. durch den Tierversuch: die immunisierten Tiere werden direkt auf ihre Immunität durch experimentelle Infektion geprüft.

2. durch Untersuchung des Blutserums der geimpften Individuen auf spezifische Stoffe (Bakteriolysine, Agglutinine usw.).

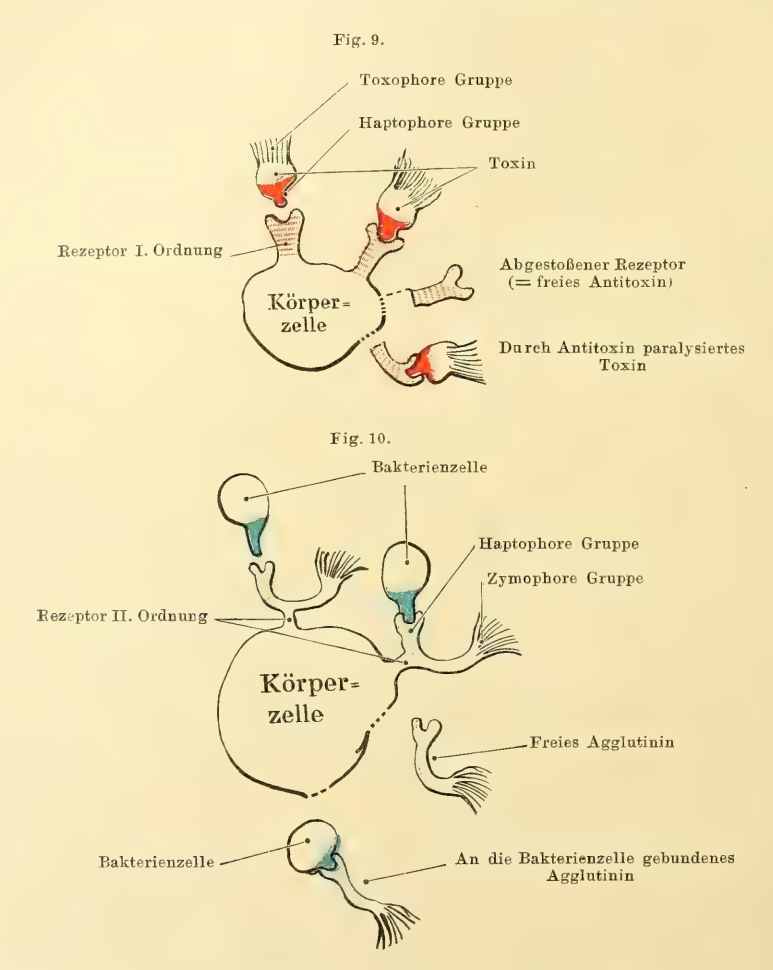
3. durch die Statistik: diese spielt bei Bewertung von Immunisierungsverfahren an Menschen und Tieren eine große Rolle.

Bei der Immunisierung, sei es natürlicher, sei es künstlicher, oder der Schutzimpfung können vier verschiedene Stoffe auftreten: Antitoxine, Bakteriolysine, Agglutinine und Präzipitine. Welches von diesen Antigenen der tierische oder menschliche Organismus als Reaktionsprodukt liefert, das hängt vor allem von den Stoffen ab, die zur Erzielung der Reaktion einverleibt sind. Lösliche Toxine (sezernierte Gifte) liefern Antitoxine, die Bakterienzellen geben Bakteriolysine und Agglutinine, unter Umständen auch Präzipitine. Doch gibt es in dieser Beziehung große Differenzen bei der Vorbehandlung mit den verschiedenen Bakterien. Wie wir uns die Entstehung der Antigene zu denken haben, darüber gibt *Ehrlichs* Theorie Auskunft.

Ehrlichs Seitenkettentheorie.

Die *Ehrlich*sche Seitenkettentheorie hat ihren Ausgangspunkt genommen einerseits von der physiologischen Anschauung, die *Weigert* zuerst geltend gemacht hat, dem sogenannten Überregenerationsgesetz, und andrerseits den normalen Assimilationsvorgängen, die *Ehrlich* auf die Toxine übertragen hat. Gifte verhalten sich in bezug auf die Assimilation ähnlich den Nahrungsmitteln, d. h. sie werden von bestimmten Zellgruppen aufgenommen und chemisch gebunden. Das Tetanusgift z. B. hat eine ganz spezielle Affinität zu gewissen Teilen des Zentralnervensystems in ganz gleicher Weise wie auch gewisse Stoffe, welche zur Ernährung der Nervenzellen dienen. Die Gifte, und zwar die toxophore Gruppe, das eigentlich Spezifische, werden, nachdem die haptophoren Gruppen an die Seitenketten verankert sind, an den Leistungskern gebunden. Damit sind die Zellfunktionen in Frage gestellt. *Ehrlich* denkt sich nämlich das funktionierende Protoplasma einer Zelle zerlegt in Moleküle, deren jedes aus einem Kern, dem „Leistungskern“, und aus Seitenketten besteht. Das Paradigma für dieses Bild war der Benzolkern mit seinen verschiedenen Seitenketten. Die Seitenketten oder Rezeptoren der Zellen sind es, welche für gewöhnlich der Verankerung und Assimilierung der Nahrungsmittel dienen. Es ist ein rein zufälliges Zusammentreffen, wenn gewisse Bakterientoxine mit den haptophoren Gruppen auf Rezeptoren von Zellen eingepaßt sind. Ein Nahrungsmittel ist also ein Stoff, welcher an die Seitenketten der Zellen zwar gebunden wird, aber doch nur so locker, daß er nach entsprechenden Umwandlungen, die der Assimilation dienen, wieder aus der Zelle eliminiert werden kann, ohne daß diese Schaden erleidet. Bei den Giften, deren eigentliches Kennzeichen die toxophore Gruppe ist, ist die Verankerung der letzteren an den Kern durch Vermittlung der haptophoren Gruppe eine so intensive, daß sie nicht wieder ohne weiteres gelöst werden kann.

Wenn eine gewisse Grenze der Verankerung von toxophoren Gruppen an eine Zelle überschritten ist, so stellt die Zelle ihre Funktion ein. Tritt eine Außerfunktionsetzung bei zu vielen Zellen eines oder mehrerer Organe ein, die vitale Funktionen haben, so erfolgt der Tod des Individuums. Ist diese Grenze nicht erreicht, so erfolgt nach dem *Weigert*schen Regenerationsgesetz eine Neubildung zum Ersatz der außer Funktion gesetzten Teile der Zellen. Das *Weigert*sche Gesetz gründet sich auf die Beobachtung, daß bei



niederen Tieren Teile des Körpers, welche zerstört sind, nicht in derselben Ausdehnung wieder erzeugt werden, sondern in größerem Umfange oder in größerer Zahl, als sie vorhanden waren, so z. B. die Leibesringe von Reptilien usw. Die gleichen Verhältnisse bezüglich der Überregeneration können übrigens auch bei vielen physiologischen und pathologischen Prozessen der höheren Tiere und des Menschen beobachtet werden, z. B. bei der Zellenwucherung in granulierenden Wunden. Wie bei niederen Tieren die überzähligen Glieder, so werden nun auch in den Zellen die zu viel erzeugten Bestandteile, da sie für die Funktion der Zellen unnötig sind,

abgestoßen. Diese abgestoßenen Elemente sind also freie Rezeptoren. Sie sind die Reaktionsprodukte des Organismus auf die Einfuhr der Gifte in diesem Falle, der als Beispiel gewählt war. Wir haben in ihnen die Antitoxine vor uns. Wenn diese Annahme richtig ist, so müssen die Antitoxine, d. h. also die in der freien Blutflüssigkeit kreisenden Rezeptoren ebenso wie vor ihrer Abstoßung in der Zelle die Eigenschaft haben, die auf sie passenden, mit Affinität zu ihnen aus-

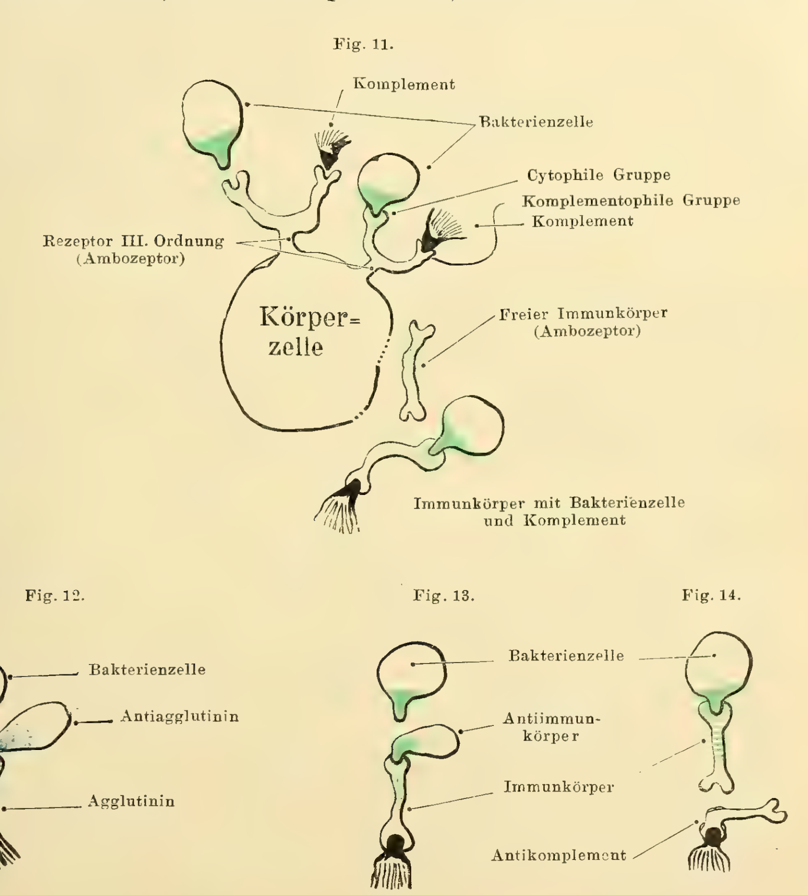


Fig. 11.

Fig. 12. Fig. 13. Fig. 14.

gestatteten haptophoren Gruppen der Toxine zu binden, d. h. zu neutralisieren. *Behring* war es, der schon vor der Aufstellung der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie diesen Nachweis erbrachte, indem er nicht nur im Reagenzglase, sondern auch im Körper des Versuchstieres eine Neutralisierung, d. h. Bindung der Toxine durch Antitoxine erzielte. In analoger Weise, wie es hier für die Toxine im Bilde der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie auseinandergesetzt ist, werden durch Einverleibung der Bakterienleiber als Reaktionsprodukte des Organismus die spezifischen Bakteriolysine bzw. die spezifischen Agglutinine gebildet. Auch sie sind die Rezeptoren, abgestoßen von bestimmten Zellen, zu deren funktionellen Gruppen die entsprechenden haptophoren Gruppen der Bakterien eine

spezifische Affinität hatten. In geradezu mustergültiger Kürze gibt *Dieudonné* die Grundzüge der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie in folgenden Worten wieder: „Ein Gift ist nur krankmachend für solche Individuen, welche eine das Gift chemisch bindende Substanz in bestimmten lebenden Zellen besitzen. Die Teile der Zellen, an welche das Gift gebunden wird, sind die Seitenketten oder Rezeptoren. Die Antitoxine entstehen, wenn diese Seitenketten abgestoßen werden und in das Blut übergehen. Mit anderen Worten: Dieselben Organe, welche eine spezifische Beziehung zu den Toxinmolekülen besitzen, sind auch die Produzenten des zugehörigen Antitoxins. Die Antitoxine sind die im Verlaufe des Immunisierungsprozesses abgestoßenen und immer wieder regenerierten Rezeptoren, also die in Lösung gegangenen Bestandteile der normalen Zelle." *v. Behring* drückt die *Ehrlich*sche Hypothese so aus: „Dieselbe Substanz im lebenden Körper, welche, in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet."

Die Einteilung der Rezeptoren.

Ehrlich unterscheidet verschiedene Arten von Rezeptoren. Die erste Art, die von ihm „Rezeptoren I. Ordnung" benannt wird, ist verhältnismäßig einfach gebaut (s. Fig. 9) und dient zur Aufnahme solcher Substanzen, die leicht und unmittelbar an die Körperzelle verankert werden können, z. B. der Toxine. Der Rezeptor der Körperzelle besteht also gewissermaßen nur aus einer haptophoren Gruppe und nimmt hier direkt die haptophore Gruppe des Toxins auf, welches nunmehr nach der Verankerung seine der toxophoren Gruppe zuzuschreibende Giftwirkung entfalten kann.

Die Rezeptoren II. Ordnung (s. Fig. 10) unterscheiden sich von den soeben geschilderten dadurch, daß sie außer der haptophoren noch eine „zymophore" Gruppe haben. Derartige Rezeptoren sind, von der Körperzelle abgestoßen und frei im Blut zirkulierend, die Agglutinine und Präzipitine. An die haptophore Gruppe des Rezeptors wird die haptophore Gruppe der Bakterienzelle verankert, die Agglutinationswirkung — wenn wir die Agglutinine als Beispiel nehmen — ist aber an die Wirksamkeit der zymophoren oder Funktionsgruppe gebunden.

Bei den Rezeptoren III. Ordnung (s. Fig. 11), die wir für die Bakteriolysine und Hämolysine annehmen, ist der Bau ein ganz ähnlicher, nur daß hier der Rezeptor an Stelle der zymophoren Gruppe noch eine zweite haptophore Gruppe enthält. Die erste haptophore Gruppe wird hier „cytophile" Gruppe genannt und dient zur Aufnahme des Immunkörpers, die zweite haptophore Gruppe (die also gewissermaßen der zymophoren Gruppe des Rezeptors II. Ordnung entspricht) dient zur Verankerung des Komplements und heißt daher „komplementophile" Gruppe.

Die freien Rezeptoren werden auch „Haptine" genannt. Haptine I. Ordnung sind Antitoxine und Antifermente, Haptine II. Ordnung die Agglutinine und Präzipitine, Haptine III. Ordnung Cytolysine, Hämolysine und Bakteriolysine. Die Haptine III. Ordnung, die, wie dargelegt, zwei ungebundene Gruppen besitzen, bezeichnet *Ehrlich* auch als „Ambozeptoren" im Gegensatz zu den „Unizeptoren", die den Rezeptoren I. und II. Ordnung entsprechen. Der „Ambozeptor" entspricht also dem „Immunkörper".

---

8. VORLESUNG.

Antitoxine.

Begriffsumschreibung und Vorkommen.

Die Antitoxine sind im Blut von Menschen oder Tieren enthaltene Stoffe, denen die Fähigkeit innewohnt, Toxine pflanzlicher oder bakterieller Provenienz in vitro und im Tierkörper zu binden und zu neutralisieren. Da ein Verständnis der Wirkungen und der Entstehung der Antitoxine die Kenntnis gewisser, den Toxinen zukommender Eigenschaften zur Voraussetzung hat, so müssen wir zunächst auf die Toxine etwas näher eingehen.

Eigenschaften der Toxine.

Unter Toxinen verstehen wir wasserlösliche Giftstoffe unbekannter chemischer Natur, die sich im Pflanzenreich finden oder von Mikroorganismen erzeugt werden. Ein wesentliches Kennzeichen derselben besteht darin, daß sie, mag man sie nun in großen oder kleinen Dosen Tieren einverleiben, nur nach einer ganz bestimmten Inkubationszeit wirken. Da die Reindarstellung der Toxine bis jetzt nicht gelungen ist, so ist auch ihre chemische Struktur noch nicht erforscht. Wir besitzen auch noch keine chemischen Reagenzien, um uns die Toxine sinnfällig zu machen. Die biologische Methode, und zwar der Tierversuch ist das einzig sichere Verfahren für ihren Nachweis. Eine Eigenschaft der Toxine, die für die praktische Medizin von großer Tragweite geworden ist, hat *v. Behring* aufgedeckt. Er machte nämlich die Beobachtung, daß die Immunität von Tieren, die mit kleinen, nicht tödlichen Dosen echter Toxine gegen die tödliche Dosis oder sogar ein vielfaches Multiplum derselben geschützt sind, auf der Bildung von Antitoxinen beruht. Im Blutserum solcher giftfest gemachten Tiere sind frei zirkulierend diese giftneutralisierenden Körper vorhanden. Durch Übertragung des Serums und damit der Antitoxine auf gesunde Tiere kann man die letzteren gegen die Vergiftung mit dem zugehörigen Toxin schützen. Ja, es gelingt sogar, vergiftete Tiere durch Einspritzung von Antitoxin auch dann noch vor dem Tode zu retten, wenn die Krankheitserscheinungen schon ausgebrochen sind.

Es ist bisher noch nicht gelungen, mit chemisch wohlcharakterisierten Stoffen, die für den menschlichen oder tierischen Organismus ähnliche Giftwirkungen entfalten wie die Toxine der Bakterien, Gegengifte zu erzeugen. Mögen die Erscheinungen, welche z. B. von Alkaloiden im

Tierkörper ausgelöst werden, der Wirkung von echten Toxinen noch so ähnlich sein, es gelingt nicht, Antitoxine zu erzeugen. Allerdings tritt auch durch oft wiederholte Einverleibung von Alkaloiden eine gewisse Giftunempfänglichkeit ein, aber diese relative Immunität beruht nicht auf der Bildung von Gegengiften, sondern auf einer Gewöhnung an das Gift. Bei Menschen, welche sich an Morphium gewöhnt haben, treten keine Morphiumantitoxine auf und auch bei Tieren läßt sich kein Morphiumantitoxin künstlich erzeugen. Wenn die Morphinisten so viel größere Mengen von Morphium als ein normaler Mensch vertragen können, so beruht dies darauf, daß hier die Zellen gegen die Wirkung des Morphins abgestumpft sind. Es handelt sich nicht um eine Bindung des Morphiums in den Zellen, sondern nur um eine lockere Speicherung.

Diese Verhältnisse werden noch leichter verständlich, wenn wir uns mit der Anschauungsweise *Ehrlichs* etwas näher befassen, der mittelst sehr sinnreicher Versuche die Natur der Gifte zu erforschen bestrebt war. Nach der *Ehrlich*schen Theorie sind die Toxine nicht nur bezüglich ihrer chemischen Eigenschaften, über die wir verhältnismäßig wenig wissen, sondern auch bezüglich ihrer biologischen Funktionen, ihrer Affinitäten als sehr komplizierte Körper aufzufassen.

Zusammensetzung und Bildung der Antitoxine.

Wir müssen zwei Gruppen an den Toxinen unterscheiden, die haptophore Gruppe, welche die Bindung des Toxins an die Zellen herbeiführt, und die toxophore Gruppe, der die Giftwirkung zukommt. Daß ein Toxin eine haptophore und toxophore Gruppe hat, ist eine Vorbedingung für seine Giftwirkung und ist zugleich ein Unterscheidungsmerkmal von vielen in ihrer Wirkung auf den Tierkörper den Toxinen ähnlichen Stoffen, denen die eine oder andere der genannten Gruppen fehlt. Nur wo das Gift vermöge seiner haptophoren Gruppe an das Protoplasma der Zellen gebunden wird, da kann es krankmachend durch seine toxophore Gruppe wirken. Das Vorhandensein der haptophoren und toxophoren Gruppe ist auch eine Vorbedingung für die Entstehung der Antitoxine. Haptophore und toxophore Gruppe stehen in Wechselwirkung dadurch, daß die toxophore Gruppe den Bindungsreiz für die haptophore bildet, die ihrerseits wieder das toxische Prinzip an die Zelle heranführt. Andrerseits müssen auch in den Zellen des tierischen und menschlichen Organismus die zu den haptophoren Gruppen passenden bindenden Stoffe, sogenannte Rezeptoren, wie sie von *Ehrlich* genannt sind, präformiert sein. Die Toxine haben verschiedene Affinität zu den verschiedenen Geweben des Körpers und werden von deren verschiedenen Zellkomplexen gebunden. Es gibt also eine spezifische Bildungsstätte für die verschiedenen Antitoxine entsprechend den spezifischen Affinitäten der betreffenden Gifte zu speziellen Organen oder Geweben des Körpers. Hieraus geht schon hervor, daß die Antitoxine ebenso wie die Toxine einen spezifischen Charakter tragen. Daraus ergibt sich ein Grundgesetz für die Biologie der Toxine: man kann die Antitoxine nur durch ihre Fähigkeit, ein bestimmtes Toxin zu binden, erkennen und umgekehrt die Toxine durch ihre spezifische Affinität zu den Antitoxinen. Der auf biologischem Wege so erbrachte Nachweis eines Toxins bzw. Antitoxins ist ein unbedingt zuverlässiger, was bei dem Mangel chemischer Methoden für die Erkennung von Toxinen und Antitoxinen von besonderem Wert ist.

Bindung von Toxin und Antitoxin in vitro und im Tierkörper.

Die Antitoxine werden mit den Toxinen nicht nur im Tierkörper verankert, so eine Neutralisierung des Giftes herbeiführend, sondern auch im Reagenzglase. Diese Bindung vollzieht sich nicht sofort, sondern innerhalb einer gewissen Zeit. Die Bindung kann, wenn sie noch nicht eine zu feste geworden ist, wieder gesprengt werden, wie das auch für rein chemische Bindungsprozesse gilt. Überhaupt verläuft die Bindung zwischen Toxin und Antitoxin im Reagenzglase in vielen Beziehungen nach denselben Gesetzen, die für chemische Umsetzungen ermittelt sind. Je konzentrierter die Lösungen der Antitoxine sind, desto rascher verläuft die Bindung. Letztere wird um so intensiver, je länger Gift und Gegengift aufeinander einzuwirken Zeit hatten, sie tritt bei höherer Temperatur rascher ein als bei niedriger. Zwischen Gift und Gegengift bestehen ganz bestimmte quantitative Beziehungen, die ihren Ausdruck in dem Gesetz der Multipla finden. Man versteht darunter die Beziehungen, wie sie sich in der Kongruenz der Einheiten von Toxin und Antitoxin ausdrücken. Eine Einheit Toxin neutralisiert eine Einheit Antitoxin, zwei Einheiten Toxin zwei Einheiten Antitoxin usw. *Ehrlich* zeigte zuerst, wie sich im Reagenzglase die Bindung von Toxin und Antitoxin vollzieht. Die giftige Wirkung des Ricins, bestehend in einer Gerinnungswirkung auf Blut, wird im Reagenzglase aufgehoben durch das Antiricin. Man gebraucht, wenn man das Gemisch von Ricin und Antiricin bei Bluttemperatur hält, im Reagenzglase genau dieselben Einheiten von Antiricin, bezogen auf Ricin, wie im Tierkörper. Später wurden für Tetanolysin, Aalserum, Crotin, Hämolysin dieselben Gesetze festgestellt.

Wir müssen also annehmen, daß es sich bei der Bindung von Toxin und Antitoxin nicht um vitale Vorgänge handelt, sondern um einen chemischen Prozeß, der zu einer Art von ungiftiger Doppelverbindung, zur Entstehung eines für den tierischen oder menschlichen Organismus indifferenten Körpers führt. Daß bei der Vereinigung von Toxin und Antitoxin ein neuer Körper entsteht, dafür sprechen vor allen Dingen Versuche, die mit dem Diphtherietoxin und -antitoxin angestellt sind. Während das Diphtherietoxin durch Gelatinefilter zu filtrieren ist, ist das an das Antitoxin gebundene Diphtherietoxin nicht mehr filtrierbar. Gegen das Vorhandensein vitaler Vorgänge bei der Toxin-Antitoxinbindung sprechen Versuche von *Römer* mit dem Jequiritin, dem Gift der Jequiritybohne. Mischt man dieses Gift mit dem zugehörigen Gegengift und läßt beide im Reagenzglase eine Zeitlang aufeinander einwirken, so ist die Mischung ungiftig. Wird sie einem Kaninchen in den Augenbindehautsack geträufelt, so ist dieselbe vollkommen indifferent, während das mit dem Jequiritin behandelte Kontrolltier eine schwere Bindehautentzündung davonträgt. Wider Erwarten stellt sich aber eine heftige Entzündung ein, sobald das Gift und Gegengift nicht nach vorheriger Mischung im Reagenzglase in den Augenbindehautsack eingebracht werden, sondern wenn jedes für sich einverleibt wird. Der Grund für diese scheinbar paradoxe Erscheinung liegt darin, daß vom Conjunctivalsack aus das Serum zu rasch resorbiert wird, um sich mit dem dortselbst zurückgehaltenen, außerordentlich intensiv reizenden Gift der Jequiritybohne verbinden zu können.

Auch die Versuche, die *Wassermann* mit Adrenalin angestellt hat, zeigen, daß die Vorgänge im Organismus, wie sie nach der Injektion von

Gift und Gegengift sich abspielen, an sich nichts mit vitalen Vorgängen zu tun haben. Es handelt sich vielmehr auch hier um dieselben Erscheinungen, die sich in vitro beobachten lassen. Denn die Doppelverbindung Toxin-Antitoxin läßt sich in gleicher Weise wie im Reagenzglas auch im Tierkörper künstlich sprengen. Die ungiftige Mischung von Toxin und Antitoxin wird im Tierkörper in ihre Komponenten zerlegt, sobald z. B. durch die Einspritzung von Adrenalin die Resorptionsverhältnisse so geändert werden, daß das schwer aufsaugbare Serum nicht resorbiert wird, während die sehr leicht in die Körpersäfte übergehenden Gifte an die Nervenzellen gebunden werden. Diese Versuche zeigen zu gleicher Zeit, daß durch die Entstehung der neuen Doppelverbindung das Toxin keineswegs zerstört ist. Sobald die Doppelverbindung gesprengt ist und die neutralisierende Wirkung des Antitoxins wegfällt, tritt das Toxin in Wirksamkeit.

Kritik der Hypothesen von Arrhenius und Madsen.

Bezüglich der gegenseitigen Beziehungen von Toxin und Antitoxin hat *Ehrlich* mittelst des Diphtherietoxins und Antitoxins umfassende Studien angestellt, die ihn zu der Annahme führten, daß Toxin und Antitoxin sich nach dem Muster einer starken Säure und Base vereinigen, d. h. 1 Molekül Gift bindet stets die gleiche Menge Antitoxin. Demgegenüber untersuchten *Arrhenius* und *Madsen* die gegenseitigen Absättigungsverhältnisse zwischen Tetanolysin und Antitetanolysin. Bei diesen Untersuchungen fanden sie, daß sich hier die Absättigungskurve fast analog verhielt, wie die bei der Vereinigung von Ammoniak und Borsäure, also einer schwachen Säure und schwachen Base zu ermittelnde. Demzufolge stellten sie den Satz auf, daß die gegenseitigen Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin im Gegensatze zu *Ehrlichs* Lehre sich nach Art von schwachen Säuren und Basen regeln, d. h. dem *Guldberg-Waage*schen Gesetz der Massenwirkung folgen. Der Unterschied dieser Auffassung hat nicht nur theoretisches, sondern auch ein gewisses praktisches Interesse. Denn in dem von *Arrhenius* und *Madsen* angenommenen Falle würden die nach *Ehrlich* als selbständig neben den Toxinen bestehenden Stoffe, die sogenannten Toxone (s. Kap. „Diphtherie“), nur unabgesättigte dissoziierte Toxinmoleküle und keine von diesen qualitativ verschiedenen Substanzen sein. Es würde über den Rahmen dieses Werkes hinausgehen, wollten wir hier des näheren auf die von *Ehrlich* und seinen Mitarbeitern *v. Dungern* und *Sachs,* sowie von physikalisch-chemischer Seite zur Widerlegung der *Arrhenius-Madsen*schen Lehren angestellten sehr komplizierten Versuche eingehen. Es genüge, daß zwei Gründe vor allem dagegen sprechen, die *Arrhenius-Madsen*schen Versuche als allgemeingültig für die Beziehungen zwischen Toxinen und Antitoxinen anzuerkennen. Der erste Punkt ist, daß das obenerwähnte „Massengesetz“ nur anwendbar ist, wenn eine einzige Substanz A mit einer zweiten Substanz B reagiert, daß es aber nicht gilt, wenn Gemenge von Substanzen in Lösungen zusammentreffen. Nun ist aber durch *v. Dungern* und *Sachs* für das Diphtherie- und Tetanustoxin, durch *Joos* für Agglutinine, wiederum durch *v. Dungern* für Präzipitine erwiesen, daß sie durchaus keine einheitlichen, sondern aus einer Vielheit zusammengesetzte Substanzen sind. Damit ist für diese Substanzen der Gültigkeit des *Guldberg-Waage*schen Gesetzes der Boden entzogen. Der zweite Punkt besteht darin, daß einwandfreie Versuche die Festigkeit der Bindung Toxin-Antitoxin als eine veränderliche dartaten.

Im Beginne der Vereinigung ist diese Bindung eine sehr lockere, mit jeder Zeiteinheit aber nimmt sie zu, so daß nach einer gewissen Zeit die Verbindung überhaupt nicht mehr gesprengt werden kann. Eine derartige Steigerung der Bindungsfestigkeit kommt indessen bei schwachen Säuren und Basen von dem Typus Ammoniak-Borsäure nicht vor, so daß auch diese Tatsache gegen die Ansichten von *Arrhenius-Madsen* und für diejenige *Ehrlichs* spricht.

Chemische Eigenschaften.

Die chemischen Eigenschaften der Antitoxine sind fast noch ebenso unbekannt, wie diejenigen der Toxine. Es läßt sich bis jetzt mit Bestimmtheit nur sagen, daß es sich um Eiweißkörper handelt oder wenigstens um solche Verbindungen, die jenen außerordentlich nahestehen. Es ist bisher noch nicht gelungen, die Antitoxine rein darzustellen. In antitoxinhaltigen Flüssigkeiten findet nach Zusatz von Ammoniumsulfat, Zink etc. zwar eine Ausfällung von Eiweißkörpern zusammen mit dem Antitoxin statt, so daß es auf diese Weise gelingt, die Antitoxine gewissermaßen zu konzentrieren, aber eine Trennung der Antitoxine von den normalen Eiweißstoffen des Serums ist bisher nicht möglich gewesen. Sie sind im allgemeinen recht widerstandsfähig, jedenfalls erheblich mehr als die Toxine, im flüssigen Zustande aber verfallen sie, namentlich unter der Einwirkung des Lichtes, einer langsamen Dissoziation. Die Erhitzung auf 60° schädigt die Antitoxine nicht, erst durch länger dauernde Erwärmung auf höhere Temperaturen, die über 70° hinausgehen, findet eine Abschwächung infolge von Dissoziation statt. Die wichtigsten biologischen Eigenschaften der Antitoxine sind bereits erwähnt.

Entstehung der Antitoxine.

Wenngleich heutzutage zur Erklärung für die Entstehung der Antitoxine in erster Linie die *Ehrlich*sche Seitenkettentheorie herangezogen wird, so darf man einige andere Theorien, welche für die Erklärung der Antitoxinbildung aufgestellt wurden, doch nicht ganz mit Stillschweigen übergehen, wenn sie auch von den meisten Forschern nicht geteilt werden. Man hat der Ansicht zugeneigt, daß die Antitoxine nichts anderes seien, als die von den Körpersäften entgifteten Toxine. Aber die Tatsache, daß keinerlei quantitative Beziehungen zwischen Antitoxinbildung und Menge des injizierten Giftes bestehen, spricht sehr gegen diese Annahme. Auch die Ansicht, daß die Toxine als Bestandteile der Sekretionsprodukte der Zellen, wodurch die normalen Zellprodukte zu Antitoxinen werden, wieder erscheinen, hat nicht allzu viel Anklang gefunden. Am ungezwungensten ist die Erklärung der Seitenkettentheorie, daß die Antitoxine die auf den toxischen Reiz der Toxine (toxophore Gruppe) abgestoßenen Seitenketten sind, die im Überschusse erzeugt wurden.

Daß die toxophore Gruppe hauptsächlich nur einen Reiz für die Antikörperbildung darstellt, geht daraus hervor, daß sich auch mit Toxinen, welchen die toxophore Gruppe fehlt, sogenannten Toxoiden, noch Antitoxine erzeugen lassen. Toxoide entstehen fast immer in alten Lösungen von Toxinen. Das primäre Gift erleidet eine Reihe von Dissoziationen, Umlagerungen, welche zur Bildung von verschiedenen Körpern, darunter den Toxoiden führen, die verschiedene Funktionsgruppen haben.

Echte Antitoxine lassen sich nur mit echten Toxinen im lebenden menschlichen oder tierischen Körper herstellen. Da die Antitoxine in der Praxis vor allem für therapeutische Zwecke hergestellt werden, so ist eine möglichste Anhäufung der Antitoxine im Körper des Tieres der Hauptzweck der Immunisierung, deren Verlauf der

Immunisator aber genau überwachen muß, wenn anders das Ziel der „Hochtreibung" der antitoxischen Immunität erreicht werden soll. Die Immunitätssteigerung muß zahlenmäßig untersucht und verfolgt werden. Vorbedingung für die Gewinnung hochwertigen Serums ist ein starkes Toxin, denn dieses ist „die Achse, um welche sich die Antitoxingewinnung dreht" *(Ehrlich).* Des weiteren muß man über eine sichere Prüfungsmethode für den Nachweis der Antitoxinmenge verfügen.

Wertbestimmung der Antitoxine.

Die *Ehrlich*sche Wertbemessung antitoxischer Sera, die heutzutage in Deutschland allgemein angewendet wird, geht von einem Serum aus, welches derart konserviert wird, daß sein Wert sich genau auf der gleichen Höhe hält. Es ist dies ein im Vakuumapparat getrocknetes und unter Abschluß von Licht und Luft aufbewahrtes Serum. Je nach Bedarf werden geringe Mengen desselben in bestimmten Mengen 66% Glyzerinwassers gelöst (Standardserum). Daneben wird ein gut abgelagertes Gift vorrätig gehalten, bei welchem also die Toxoidbildung nahezu zum Abschluß gekommen ist. Von letzterem werden einer größeren Reihe genau gleichschwerer Meerschweinchen verschiedene Dosen subkutan injiziert und auf diese Weise 3 Werte festgestellt: 1. die einfach tödliche Dosis, der die Tiere am 4. Tage erliegen, 2. diejenige Dosis, welche 1 Immunitätseinheit (I.-E.) oder Antitoxineinheit (A.-E.) genau sättigt, d. h. nach welcher die Tiere bei der 48 Stunden nach der Injektion erfolgten Tötung nur sehr minimale lokale Reaktionen an der Injektionsstelle aufweisen, und 3. diejenige, bei welcher nach Zusatz von 1 I.-E. noch so viel Gift im Überschuß vorhanden ist, daß die Meerschweinchen am 4. Tage (ausnahmsweise am 3. oder 5. Tage) an der Giftwirkung zugrunde gehen, d. h. die eine einfach tödliche Dosis im Überschuß enthält. Die beiden letztgenannten Werte nennt man Limes (= Grenzwerte) und bezeichnet sie als L_0 (= vollkommene Neutralisation) und $L_\dagger$ (= tödlicher Giftüberschuß).

Es wird nun in 2 parallelen Versuchsreihen an einer größeren Anzahl junger Meerschweinchen von gleichem Gewicht (250 *g*) die Wirksamkeit der verschiedenen Verdünnungen des Standardserums und des zu prüfenden Serums gegenüber der $L_\dagger$-Dosis verglichen. Das Standardserum enthält 1 I.-E. in 1 *ccm.* Wenn das zu prüfende Serum beispielsweise dieselbe Wirkung schon in 300mal stärkerer Verdünnung zeigt, dann sind bei diesen in 1 *ccm* 300 I.-E. vorhanden.

Zur Heilung der diphtheriekranken Menschen sind, wie die Erfahrung gezeigt hat, ganz bestimmte Mengen von Serum notwendig, um die von den Diphtheriebazillen erzeugten Toxine zu entgiften. Nicht nur für Überwachung der künstlichen Herstellung des Antitoxins, sondern auch für die praktische Verwendung der Antitoxine sind also die Wertbestimmungsmethoden notwendig.

Gewinnung der Antitoxine in der Praxis.

Die Herstellung von Antitoxinen für therapeutische Zwecke geschieht jetzt fast nur an Pferden. Diese Tiere produzieren, wie die Erfahrung gezeigt hat, sehr gut Antitoxin und liefern große Mengen von Blut, das zudem die Eigenschaft hat, gut zu gerinnen und reichliche Mengen eines sehr klaren Serums zu liefern. Es werden junge, gesunde Pferde mit subkutanen oder intravenösen Injektionen steigender Dosen des Toxins immunisiert. Nach jeder Einspritzung folgt eine lokale (Infiltration) und allgemeine Reaktion (Fieber). Erst wenn beide abgelaufen sind und das ursprüngliche Gewicht des Tieres annähernd wieder erreicht

ist, wird zu einer neuen Injektion geschritten. Eine Steigerung der Dosis findet nur statt, wenn die letzte Reaktion nicht sehr stark war; andernfalls wird dieselbe Dosis noch einmal gegeben. Wie sich in der Praxis die Immunisierung eines Tieres gegen Diphtherie gestaltet, dafür möge folgendes Protokoll über die Vorbehandlung einer graviden Stute als Beispiel dienen:

Tag	Toxindosis in Kubikzentimetern	Bemerkung	Tag	Toxindosis in Kubikzentimetern	Bemerkung
1	1		104	800	
6	1		119	1000	
12	3		135	—	Aderlaß: 150 I.-E.
15	5		154	—	Geburt eines Fohlens
23	10		177	—	Aderlaß: 45 I.-E.
27	20		184	100	
36	25		188	200	
41	50		195	400	
45	75		205	700	
50	100		213	800	
57	150		223	600	
72	250		232	600	
81	450		245	1000	
92	600		252	—	Aderlaß: 120 I.-E.

Nicht jedes Tier liefert ein gleich gutes Serum. Es gibt Pferde, bei welchen sich ein hochwertiges Serum überhaupt nicht erzielen läßt. Aber außer individuellen oder Rassenunterschieden der Tiere spielt die Erfahrung des Immunisators eine große Rolle. Das Immunisieren ist eine Kunst. Von großer Bedeutung für die Zeit der Blutentnahme ist die stete Beachtung der Tatsache, daß die Produktion des Antitoxins, die Abstoßung der Seitenketten in das Blut, mit Schwankungen wellenförmig verläuft. Man wird große Aderlässe bei den Pferden dann machen, wenn die Kurve des Antitoxingehaltes des Blutes auf der Höhe ist. Bei Diphtherie ist das erfahrungsgemäß um den zehnten, bei Tetanus um den zwanzigsten Tag nach den einzelnen Injektionen der Fall.

Antitoxine als Heilmittel.

Die Anwendung der Antitoxine als Heilmittel setzt voraus, daß krankmachende Wirkungen seitens der Toxine bereits bei dem zu heilenden Organismus entfaltet sind. Es muß eine Bindung von Toxin an die Zellen des Organismus stattgefunden haben. Diese Bindung wird mit der Zeit immer fester. Von einer Heilung mit Hilfe des Antitoxins kann man eigentlich nur dann sprechen, wenn es gelingt, diese Bindung Toxin-Zelle zu sprengen. Daß das tatsächlich möglich ist, läßt sich an tetanus- und diphtherievergifteten Tieren experimentell zeigen. Auch im Reagenzglase läßt sich die Bindung von Giften an Zellen, z. B. diejenige der Hämolysine an rote Blutkörperchen noch nachträglich durch Antitoxin sprengen, wenn man nicht zu lange Zeit wartet und so die Verankerung des Toxins zu fest werden läßt. Für die Praxis ergibt sich daraus aber die Regel, daß Antitoxine bei Krankheitsfällen so früh als möglich anzuwenden sind. Man hat dann nicht nur den Vorteil, die bereits an die Zellen gebundenen Toxine, sondern namentlich die im Blute noch kreisenden, oder in dasselbe gelangenden, neu entstehenden Toxine unschädlich zu machen. Um diese Entgiftung des Blutes und der Körpersäfte zu einer möglichst wirksamen zu gestalten, ist es ferner notwendig,

das Antitoxin im Überschusse einzuverleiben. Man kennt ja auch in keinem Falle die im Körper des Kranken vorhandene Giftmenge genau, die sicher bei verschiedenen Individuen verschieden groß ist. Es ist neuerdings durch Benutzung besonders wirksamer Gifte gelungen, sehr hochwertige antitoxische Sera herzustellen, so daß schon in wenigen Kubikzentimetern Serum die Heildosis enthalten ist.

Ausscheidung der Antitoxine. Die Antitoxine verschwinden aus dem Organismus, in den sie einverleibt werden, ziemlich rasch. Ein Teil der Antitoxine wird im passiv immunisierten Organismus gebunden, teils an die Zellen, teils an die Gifte, wenn es sich um kranke Individuen handelt. Der größte Teil des Antitoxins aber wird aus dem Körper wieder ausgeschieden, teils mit dem Urin, teils mit der Galle, dem Speichel usw. Die Ausscheidung erfolgt langsamer, wenn es sich um Antitoxin handelt, das von derselben Tierart gewonnen ist, z. B. Pferde-Tetanus-Antitoxin bei Pferden, als bei Verwendung von Antitoxinen in heterologem Eiweiß, z. B. Pferde-Antitoxin beim Menschen. Die Antitoxine verhalten sich also analog wie die Eiweißkörper verschiedener Tierspezies.

Antitoxine des normalen Serums. Es mag noch erwähnt werden, daß auch in dem normalen Serum vieler Tierarten und des Menschen Antitoxine gegenüber bestimmten Toxinen vorkommen, welche sich in nichts von denjenigen unterscheiden, die infolge künstlicher spezifischer Immunisierung oder nach dem Überstehen der spezifischen Krankheit auftreten. Es handelt sich bei den Antitoxinen des normalen Serums um Produkte der normalen Zelltätigkeit bestimmter Organe. Nach *Ehrlichs* Theorie sind die spezifischen Antitoxine ja nichts weiter, als die durch Immunisierung infolge Überproduktion abgestoßenen Rezeptoren der Zellen. Man mußte solche Antitoxine des Normalserums also direkt erwarten. Die Funktion der Rezeptoren der Zellen ist eben mit der allgemeinen Zellernährung innig verknüpft und nur mehr zufällig auf ein oder das andere Gift eingepaßt.

Zum Schluß möge eine Aufzählung der wichtigsten bis jetzt dargestellten Antitoxine folgen, welche dem „Handbuch der pathogenen Mikroorganismen", Band IV, entnommen ist:

a) Antitoxine gegenüber Bakterientoxinen:

Diphtherieantitoxin
Botulismusantitoxin
Rauschbrandantitoxin
Antilysine gegenüber Bakterienhämolysinen.
Tetanusantitoxin
Pyocyaneusantitoxin
Antileukocidin

b) Antitoxine gegenüber tierischen Toxinen:

Antivenin
Antispinnengift
Antiaalgift
Antiwespengift
Antiskorpionengift
Antifischgift
Antisalamandergift
Antikrötengift

c) Antitoxine gegenüber Pflanzentoxinen:

Antiricin
Antirobin
Pollenantitoxin gegen Heufieber.
Antiabrin
Antikrotin

d) Antifermente:

Antilab
Antipepsin
Antiurease
Antityrosinase
Antisteapsin
Antitrypsin
Antifibrinferment
Antilaccase
Anticynarase
Antifermente gegen Fermente in Bakterienkulturen.

9. VORLESUNG.

Bakteriolysine, Hämolysine, Cytotoxine.

Begriffsumgrenzung.

Unter Bakteriolysinen versteht man Stoffe, welche imstande sind, die Bakterien aufzulösen. Sie sind enthalten in dem Blut von Menschen und Tieren, welche auf natürliche oder künstliche Weise eine Immunität erworben haben. Wenngleich auch im Serum normaler Menschen und Tiere bakterienauflösende Stoffe vorhanden sind, so geht der allgemeine technische Sprachgebrauch doch dahin, unter Bakteriolysinen im allgemeinen nur die spezifischen zu verstehen. Die Bakteriolysine des normalen Serums sind nicht spezifisch, sondern wirksam auf die verschiedensten Bakterienarten. Aus ihnen gehen diejenigen des Immunserums hervor, denn beide, die normalen und spezifischen Bakteriolysine, haben dieselbe Konstitution.

Nicht nur durch Einverleibung von Bakterien in den Tierkörper gelingt es, spezifische Antigene als Reaktionsprodukte zu erzeugen, sondern auch die Injektion von tierischen Zellen führt zur Bildung spezifischer Stoffe. An Versuchstieren lassen sich mit Zellen verschiedener Organe und deren Extrakten Cytolysine bzw. Hämolysine, Hämagglutinine und Präzipitine gewinnen. Die Präzipitine werden in einem besonderen Abschnitt besprochen und über die Hämagglutinine ist bei den Agglutininen näheres zu finden. Auf die Hämolysine und die sich analog verhaltenden Cytotoxine oder Cytolysine soll hier aber weiter unten deshalb eingegangen werden, weil sie sich einerseits in fast allen Punkten ganz gleich wie die Bakteriolysine verhalten und andrerseits gestatten, in vitro ihre Eigenschaften zu studieren. *Ehrlich* hat mit seinen Mitarbeitern gerade an der Hand von Hämolysinstudien uns einen Einblick in die Wirkungs- und Entstehungsweise der Ambozeptoren, zu denen auch die Hämolysine zu rechnen sind, gegeben.

Rolle der Bakteriolysine bei der Immunität.

Die genaue Durchforschung der Vorgänge, die bei der natürlichen und künstlich erworbenen spezifischen Immunität sich abspielen, hat nun ergeben, daß die Bakteriolysine bei den Infektionen, mit deren Erregern sich Immunität experimentell bei Tieren erzeugen läßt, auch nach dem spontanen Überstehen der Krankheit beim Menschen nicht vermißt werden. Aus diesem Grunde werden von den meisten Immunitätsforschern heutzutage die Bakteriolysine als die eigentlichen Träger der Schutzkraft bei allen Serumpräparaten betrachtet, welche im Tierversuch bakterizide Wirkungen auszuüben vermögen, und andrerseits kann der Nachweis der Bakteriolysine als ein Kriterium für den Eintritt oder das Ausbleiben von Immunität, z. B. bei künstlichen Immunisierungsmethoden, beim Menschen und bei Tieren verwertet werden. Wenn somit den Bakteriolysinen eine ganz hervorragende Rolle in der Immunitätslehre

zuerkannt wird, so würde es doch zu weit gehen, den Zustand, welchen wir als Immunität bezeichnen, mit dem Vorhandensein der Bakteriolysine ohne weiteres identifizieren zu wollen. Auch bei denjenigen Krankheiten,

Fig. 15.



Choleravibrionen nach Zusatz normalen Pferdeserums (Kontrollprobe).

Fig. 16.



Choleravibrionen nach Zusatz bakteriolytischen Cholerapferdeserums (*Pfeiffer*sches Phänomen).

bei denen Bakteriolysine als Zeichen einer zustande gekommenen Immunität auftreten, ist der Zustand der aktiven dauernden Unempfindlichkeit des Individuums gegen die Infektion als das Produkt eines komplizierten biologischen Prozesses aufzufassen, bei welchem den Bak-

teriolysinen eine wesentliche, aber sicher nicht die ausschließliche Rolle zufällt. Unter keinen Umständen ist es erlaubt, weitgehende allgemeine Gesetze, die aus dem genauen Studium einiger Bakteriolysine abgeleitet sind, für die ganze Immunitätslehre aufzustellen.

Das Pfeiffersche Phänomen.

Die Bakteriolysine wurden entdeckt von *Richard Pfeiffer*. Dieser fand, daß Choleraserum, dessen Schutzkraft gegenüber den lebenden Cholerabakterien im Tierversuch bereits früher von verschiedenen Forschern erkannt war, eine Auflösung der Choleravibrionen in der Bauchhöhle von Meerschweinchen herbeiführt, wenn Serum und Vibrionen zusammen injiziert werden. Diese mit dem Namen „das *Pfeiffer*sche Phänomen" bezeichnete Erscheinung läßt sich jederzeit unter dem Mikroskop demonstrieren. Man kann, wenn man freie Peritonealflüssigkeit mit Kapillaren aus der Bauchhöhle entnimmt und im hängenden Tropfen betrachtet, genau verfolgen, wie unter dem Einfluß des Choleraserums die Vibrionen zunächst unbeweglich werden und sich dann auflösen, nachdem sie vorher in einen Zustand der Quellung und Kugelbildung verfallen sind (Fig. 16). Nach verhältnismäßig kurzer Zeit sind sämtliche mit dem Serum eingespritzte Vibrionen der Auflösung verfallen. Die Vibrionensubstanz selbst ist dabei in dem Peritonealexsudat aufgelöst worden. Man erkennt dies vor allem daran, daß das Peritonealexsudat eine eigentümlich fadenziehende Beschaffenheit angenommen hat. Alle Tiere, denen z. B. abgestufte Mengen von Choleraserum und Vibrionen eingespritzt wurden, bleiben am Leben, sobald sich in der Bauchhöhle dieser Prozeß der Vibrionenauflösung vollzogen hat. Die gleichen vibrionenauflösenden Stoffe fand *Pfeiffer* im Serum von Menschen, welche eine Cholerainfektion überstanden hatten. Auch bei aktiv gegen Cholera hoch immunisierten Meerschweinchen tritt das *Pfeiffer*sche Phänomen ein, sobald ihnen Choleravibrionen in die Bauchhöhle eingespritzt werden.

Gewinnung der Bakteriolysine.

Künstlich lassen sich die Bakteriolysine am besten herstellen durch systematische Immunisierung von Tieren mit den Bakterienleibern. Nicht die von den Bakterien sezernierten Gifte, soweit solche überhaupt vorhanden, sind es, welche zur Bildung der Bakteriolysine im Tierkörper Veranlassung geben, sondern die Leiber der Bakterien selbst. Es gelingt mit abgetöteten Bakterien ebenso wie mit lebenden, diese Stoffe zu erzeugen. Wenn eine hochgradige Anhäufung von Bakteriolysinen im Tierkörper bezweckt wird, dann ist allerdings die Vorbehandlung mit lebenden Bakterien die geeignetste Methode, und im allgemeinen kann man sagen, daß die subkutane oder intraperitoneale Einverleibung hier schneller zum Ziele führt, als die intravenöse Einspritzung.

Spritzt man einem Tiere Typhus- oder Cholerabakterien ein, so treten nicht unmittelbar danach im Blut die Bakteriolysine auf. Ihre Bildung im Tierkörper erfolgt allerdings verhältnismäßig rasch, da sich bereits 24 Stunden nach der Einspritzung die spezifischen Stoffe in der Milz nachweisen lassen. Im zirkulierenden Blute aber erscheinen sie in größerer Menge erst nach Ablauf von 5—10 oder 14 Tagen und ververschwinden dann nach Ablauf von mehr oder weniger langen Zeiträumen. Als Bildungsstätte der Bakteriolysine sind die Lymphdrüsen, die Milz, das Knochenmark nachgewiesen worden. Es handelt sich also im allgemeinen um die Organe, welche mit der Blutbildung in erster Linie in Zusammenhang stehen. Aber auch andere Gewebe des Körpers sind sicher nicht unbeteiligt an der Erzeugung der spezifisch bakterien-

auflösenden Stoffe, wenn sie auch in viel geringerem Grade in Betracht kommen werden. Es sind bisher nur bei wenigen Bakterienarten genauere Untersuchungen über diese Vorgänge im Tierkörper angestellt.

Eigenschaften der Bakteriolysine.

Die Bakteriolysine sind von den anderen, im Blute immuner Tiere nachgewiesenen Körpern, den Antitoxinen und Agglutininen, absolut verschieden. Sie lassen sich, wenn sie zusammen mit den anderen Antigenen im Blutserum vorhanden sind, von den genannten Stoffen, vor allem den Agglutininen, durch chemische und physikalische Eingriffe trennen und besitzen Eigenschaften biologischer und physikalischer Natur, welche den anderen Körpern nicht zukommen. Die Bakteriolysine sind recht haltbare Körper, sie sind in bezug auf ihre Konstitution offenbar erheblich stabiler gebaut als die Agglutinine und, wie es scheint, auch als die Antitoxine. Durch Erhitzung auf 60° C werden sie wenig oder gar nicht geschädigt. Erst durch länger dauernde Erhitzung auf 70° erfolgt eine Abschwächung und schließlich Zerstörung. Durch Kochen werden sie sehr rasch vernichtet. Über die chemische Zusammensetzung der Bakteriolysine wissen wir bis jetzt verhältnismäßig wenig. Man kann mit ziemlicher Sicherheit behaupten, daß es sich nicht um eigentliche Eiweißkörper im engeren Sinne, sondern nur um eiweißähnliche Stoffe handelt; aber weder eine Reindarstellung, noch eine Bestimmung der chemischen Struktur dieser Körper ist bisher gelungen.

Wirkungsweise der Bakteriolysine.

Pfeiffer nahm ursprünglich an, daß die Bakteriolysine nur im Tierkörper wirken. Er suchte dies Verhalten dadurch zu erklären, daß er eine inaktive Form der Bakteriolysine annahm. Im Tierkörper sollte seiner Ansicht nach die inaktive in die aktive Form verwandelt werden. Untersuchungen von *Bordet* und *Metschnikoff* zeigten allerdings, daß auch im Reagenzglase die spezifisch bakterienauflösenden Stoffe ihre Wirksamkeit entfalten, und zwar dann, wenn man ganz frisches Immunserum benutzt oder wenn man dem Immunserum frisches normales Serum zusetzt. Wir können auf Grund der Seitenkettentheorie diese scheinbaren Widersprüche uns jetzt ziemlich einfach erklären, wenn wir mit *Ehrlich* die Bakteriolysine als Antigene auffassen, entstanden durch Bindung der Bakterien an die Rezeptoren der Körperzellen und nachfolgender Abstoßung der überschüssig gebildeten Ambozeptoren (vgl. S. 66—67). Diese im Blute frei kreisenden Ambozeptoren sind aber für sich allein nicht fähig, eine Bakterienauflösung herbeizuführen, es bedarf dazu vielmehr der Mitwirkung des Komplementes. Das Komplement, höchstwahrscheinlich identisch mit dem Alexin *Buchners*, verbindet sich mit dem Ambozeptor und wird so an das Bakterium verankert, dessen Auflösung nunmehr durch das Komplement herbeigeführt wird. Wegen dieser fermentartigen Wirkung wird das Komplement auch von manchen Autoren mit dem Namen Zymase belegt. Das Komplement ist im Gegensatz zu den Antigenen bezüglich seiner Wirkung nicht spezifisch. Die Auflösung der Bakterien tritt aber nur dann ein, wenn die komplementbeladenen Ambozeptoren sich mittelst ihrer cytophilen Gruppe an die Bakterien verankert haben. Die Ambozeptoren sind die Träger der Spezifizität. Aus dem Gesagten geht hervor, daß in dem Tierkörper ohne weiteres eine Auflösung der Bakterien stattfindet, falls nur genügende Mengen spezifischen Serums vorhanden sind; denn im Tierkörper ist jederzeit genügend Komplement vorhanden. Wenn dagegen die Bakteriolyse im Reagenzglas zustande kommen soll, so muß entweder ganz frisch dem Tierkörper

entnommenes Immunserum verwendet werden, welches außer den Bakteriolysinen wirksames Komplement enthält, oder es muß Komplement erst zugesetzt werden. Denn im Gegensatz zu den Bakteriolysinen ist das Komplement ein außerordentlich labiler Körper, der außerhalb des tierischen Organismus sehr rasch zugrunde geht. Deshalb ist es im Serum, sobald dasselbe nur einige Tage alt ist, nicht mehr vorhanden. Außerdem enthält das Serum nur in konzentriertem Zustande die für die Ambozeptoren nötigen Mengen von Komplement; zu den Verdünnungen spezifischen Serums muß stets Komplement zugesetzt werden, um die Antigene in vitro wirksam zu machen.

Konstitution der Bakteriolysine und Hämolysine.

Weder die spezifischen Immunkörper, noch die Komplemente kann man sich als ganz einheitliche Körper vorstellen. Durch sinnreiche Versuche ist dargetan, daß die Immunkörper aus Haupt- und Nebenambozeptoren bestehen, welche den verschiedenen Haupt- und Nebenrezeptoren der Bakterien entsprechen. Daraus geht hervor, daß ebensowenig wie die Bakteriensubstanz chemisch und funktionell eine einheitliche Substanz ist, auch die mittelst der Bakterienleibessubstanz erzeugten Antigene einheitliche Stoffe darstellen. Mit einem und demselben Bakterium kann man nicht immer vollkommen homolog gebaute Ambozeptoren bei verschiedenen Tierarten erzeugen. Es gibt aber nicht nur eine Vielheit der Immunkörper, sondern auch eine Vielheit der Komplemente. Im Blutserum oder sonstigen Körperflüssigkeiten ist stets eine große Anzahl zu verschiedenen Immunkörpern passender Komplemente vorhanden, wie sich durch Bindungsversuche zeigen läßt. Man kann sich diese Körper für theoretische Überlegungen gar nicht kompliziert genug zusammengesetzt vorstellen. Wir sind ja glücklicherweise in der Lage, mit Hilfe der *Ehrlich*schen Theorie die kompliziertesten Vorgänge in einfachen Bildern auszudrücken und so mit der Theorie als heuristischem Hilfsmittel in der Erforschung dieser Probleme vorwärts zu dringen.

Auch diejenigen Forscher, welche nicht auf dem Boden der *Ehrlich*schen Theorie stehen, nehmen bei den Bakteriolysinen und Hämolysinen die Wirkung zweier Faktoren an. Aber von einigen Seiten wird die Verbindung von Immunkörper und Komplement geleugnet und nur eine Verankerung oder Fixierung des Immunkörpers in den Zellen zugegeben. Hierdurch sollen die letzteren eine solche Veränderung erleiden, daß sie für die zymatische Wirkung des Komplements (Alexins) empfindlich werden. Dementsprechend sind die Namen für die gleichen Stoffe bei den verschiedenen Autoren abweichende. Für den Immunkörper werden die Worte „Substance sensibilatrice“, „Präparator“, „Fixator“, „Hilfskörper“, für das Komplement die Bezeichnungen „Alexin“, „Addiment“, „Cytase“ als Synonyma gebraucht. Nach *Metschnikoffs* Lehre tritt an die Stelle der Komplemente in erster Linie der Phagozyt.

Es ist versucht worden, Antiimmunkörper (Antiambozeptoren) zu erzeugen (vgl. Fig. 13, S. 67). Wenngleich es sich hier nicht um ein allgemeines Gesetz handelt, so scheint es doch, als ob sich gegen einige Ambozeptoren (z. B. Cholera-Bakteriolysine) Antiambozeptoren erzeugen ließen. Eine weit größere und praktische Bedeutung besitzen aber die Antikomplemente (vgl. Fig. 14, S. 67). Antikomplemente werden erzeugt durch Vorbehandlung von Tieren mit Komplementen. Es wird also beispielsweise Kaninchen frisches normales Meerschweinchenserum in der Dosis von 5 *ccm* intraperitoneal drei-

bis viermal injiziert. Im Kaninchenblut entsteht dadurch ein Körper, welcher die Wirkung der Komplemente aufhebt. Da die natürliche Immunität zum großen Teil mit auf dem Vorhandensein von Komplementen (Alexinen) beruht, so müßte die natürliche Immunität von Tieren gegen bestimmte Infektionserreger durch die Einverleibung von Antikomplementen aufgehoben werden können. Das ist tatsächlich der Fall. Mittelst der Antikomplemente läßt sich nicht nur die natürliche Immunität eines Individuums aufheben, sondern es lassen sich auch die spezifischen Wirkungen eines Serums im *Pfeiffer*schen Versuch (s. u.) paralysieren.

Komplementablenkung.

Eine große Bedeutung für Theorie und Praxis besitzt die sog. Komplementablenkung. Man versteht unter diesem zuerst von *Neisser* und *Wechsberg* festgestellten Phänomen folgenden Vorgang. Bei der Wertbestimmung eines bakteriziden Serums, wobei abgestufte Mengen desselben, z. B. von 0·1 bis herunter zu einigen Milligrammen, je einem Tiere zusammen mit einer bestimmten Bakterienmenge eingespritzt werden, findet ein Versagen der Bakteriolysine bei den höheren Dosen statt, während bei den geringeren Konzentrationen die volle Wirkung der bakterienauflösenden Stoffe eintritt. Dieses Phänomen wird so erklärt, daß bei einem großen Überschusse von Immunkörpern die letzteren sich vielfach wohl mit Komplementen (infolge einer hohen Avidität zu diesen) binden, nicht aber andrerseits auch mit Bakterienzellen. Diejenigen Immunkörper aber, die sich mit Bakterien verankert haben, müssen nun frei von Komplement bleiben, weil dieses bereits vollständig anderweitig gebunden ist.

Spezifizität der Bakteriolysine.

Die Bakteriolysine sind spezifisch. Da auch fast jedes normale Serum Bakteriolysine enthält, so kann die Spezifizität eines bakteriolytischen Serums nur vermittelst der quantitativen Austitrierung festgestellt werden. Die geeignetste Versuchsanordnung für den Nachweis der Bakteriolysine ist der *Pfeiffer*sche Versuch, dessen Einzelheiten im Kapitel „Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik“ besprochen werden sollen. Bei dieser Versuchsanordnung können die Erscheinungen der Resistenz nicht störend wirken, die in früheren Versuchen so häufig Täuschungen herbeiführten, sobald das Serum 24 Stunden vor der Einverleibung der infizierenden Bakterien gegeben wurde. Die Bakteriolysine lassen sich keineswegs mit derselben Gleichmäßigkeit, wie es bei der Anordnung des *Pfeiffer*schen Versuches möglich ist, durch Reagenzglasversuche (s. S. 103) nachweisen.

Die häufigste praktische Verwendung finden die Bakteriolysine bei der retrospektiven Diagnose verschiedener Infektionskrankheiten, sowie für die Differenzierung einzelner sich besonders nahestehender Bakterienarten.

Therapeutische Verwertung der Bakteriolysine.

Die Verwertung der Bakteriolysine für therapeutische Zwecke ist bis jetzt eine außerordentlich beschränkte. So wertvoll bakterizide Sera sich auch als Träger der Schutzwirkung in der Praxis namentlich bei verschiedenen Tierkrankheiten bewährt haben, so unsicher und wenig zuverlässig sind die Angaben über Heilerfolge durch rein bakterizide Serumpräparate bei ausgebrochener Erkrankung. Heilwirkungen werden dadurch noch erschwert, daß nicht jedes Immunserum in jedem Tierkörper ein passendes Komplement findet. Ein von Hammeln gewonnenes Milzbrandimmunserum ist z. B. imstande, Hammel gegen die Milzbrandinfektion zu schützen, im Kaninchenkörper findet

dieses Hammelserum aber, selbst wenn sehr große Mengen injiziert werden, kein passendes Komplement und ist daher unwirksam. Ähnliche Verhältnisse sind bei verschiedenen anderen Serumpräparaten gefunden worden. Man hat versucht, diesem Übelstand dadurch abzuhelfen, daß man zugleich mit dem Immunserum frisches, normales Serum mit dem passenden Komplemente injizierte, doch sind die so erhaltenen Resultate bis jetzt wenig befriedigend. Es scheint, als ob die eingeführten Komplemente nicht immer in der beabsichtigten Weise zur Bindung gelangen, sondern vielmehr an Körperzellen zunächst verankert werden. Man wird aus diesem Grunde in erster Linie versuchen müssen, bakteriolytische Immunsera für die Zwecke der Prophylaxis und Therapie möglichst an solchen Tierarten herzustellen, welche der zu immunisierenden oder heilenden Art möglichst nahestehen, z. B. für Rinder Rinderserum, für Schweine Schweineserum verwenden usw. Für den Menschen würde man natürlich auf menschliches Serum verzichten müssen. Daß Affen für die Herstellung von Serum in Frage kommen, erscheint aber wenig aussichtsvoll.

Cytotoxine. Werden Tiere mit menschlichen oder heterologen tierischen Zellen, z. B. Kaninchen mit Meerschweinchenspermatozoen vorbehandelt, so entstehen Antigene, welche spezifisch lösend auf die Zellen, mit welchen die Tiere immunisiert wurden, wirken. Ein Serum, beispielsweise gewonnen an Ziegen durch Injektion steigender Dosen von Leberzellen der Kaninchen, wirkt spezifisch auf alle Zellen dieser Tierart, am stärksten allerdings auf die Leberzellen, geringer z. B. auf Milzzellen oder Epithelien, dagegen wenig oder gar nicht auf Zellen anderer Tierarten, z. B. Meerschweinchenleberzellen. Man hat diese Antigene, weil sie meistens nicht eine völlige Auflösung (Lysis), sondern nur eine Schädigung der Zellen, wie man unter dem Mikroskop im hängenden Tropfen beobachten kann, hervorbringen, gewöhnlich nicht als Cytolysine, sondern als Cytotoxine bezeichnet. Die Cytotoxine sind biologisch völlig gleichartig den nunmehr zu besprechenden Hämloysinen. Es lassen sich fast mit allen Gewebszellen der verschiedenen Tierarten spezifische Cytotoxine herstellen.

Hämolysine. Hämolysine sind solche Stoffe, welche eine Lösung des in den Blutzellen enthaltenen Hämoglobins herbeiführen. Die Hämolysine wirken nämlich auf das Blutkörperstroma, das man sich gewissermaßen wie eine feinverzweigte Membran denken kann, schädigend ein. Ein großer Teil des Stromas geht dabei direkt zugrunde, während das Hämoglobin frei wird und sich infolgedessen lösen kann. Durch die Auflösung der Blutkörperchen wird das Blut durchsichtig, klar.

Es gibt spezifische und nichtspezifische Hämolysine.

Nichtspezifische Hämolysine. Zu den nichtspezifischen Hämolysinen gehören verschiedene Chemikalien, Alkalien und Säuren (Gallensäure), pflanzliche Gifte (Ricin, Abrin), ferner Bakteriengifte (Tetanolysin [s. Kap. „Tetanus“], Staphylolysin [s. Kap. „Staphylokokken“]) sowie tierische Gifte (Schlangengift, Skorpiongift). Es gelingt durch Vorbehandlung mit den pflanzlichen, tierischen und bakteriellen nichtspezifischen Hämolysinen Antihämolysine zu erzeugen. Den Übergang von den nichtspezifischen zu den spezifischen Hämolysinen vermitteln die hämolytischen Serumarten. Das normale Serum verschiedener Tierarten besitzt nämlich gegenüber einzelnen Blutarten hämolytische Fähigkeiten. Auf dieser Eigenschaft beruht

die den Physiologen schon seit langem bekannte Giftigkeit des Blutes gewisser Tiere für andere bei Transfusion.

Spezifische Hämolysine.

Die spezifischen Hämolysine stellen die durch Vorbehandlung mit einer bestimmten Blutart spezifisch vermehrten hämolytischen Rezeptoren des normalen Serums dar. Die Spezifizität der Hämolysine ist eine ziemlich strenge. Das Serum einer Tierart X, welche mit Blut einer Tierart Y vorbehandelt ist, wirkt hämolytisch nur auf die Erythrozyten der Art Y, nicht aber auf solche einer Art Z usw. und umgekehrt. Bei sehr nahestehenden Tierarten erfährt das Gesetz allerdings eine gewisse Durchkreuzung infolge von Gruppenwirkung. In diesem Sinne ist die Tatsache zu erklären, daß mit Menschenblut hergestelltes hämolytisches Serum in erheblicherem Maße auch auf Affenblut wirkt und umgekehrt.

Konstitution und Wirkungsweise der Hämolysine.

Wie bei der Bakteriolyse ist auch bei der Hämolyse die zellenauflösende Kraft durch das Zusammenwirken zweier Komponenten bedingt, nämlich des Immunkörpers (Zwischenkörper, Ambozeptor) und des Komplements. Mit Hilfe der im Reagenzglase sich abspielenden Vorgänge läßt sich dies in eindeutiger Weise zeigen. Frisch gewonnenes hämolytisches Serum wird nämlich durch einstündiges Erwärmen auf 56° C inaktiv, weil das Komplement zerstört wird; durch Zusatz von normalem Serum kann aber die Hämolyse sogleich bewirkt werden. Die Hämolyse erfolgt nur bei höheren Temperaturen (15—37° C). Läßt man eine Mischung von Immunkörper und Blut bei 0° stehen, so tritt wohl Bindung des Hämolysins mit den Zellen, aber keine Hämolyse ein. Diese erfolgt erst bei höherer Temperatur und kommt dadurch zustande, daß das vom Zwischenkörper an das Blutkörperchen herangebrachte Komplement nach Art eines Fermentes die eigentliche Auflösung des Stromas herbeiführt. Der Zwischenkörper ist nach *Ehrlich* dementsprechend mit zwei Gruppen ausgestattet zu denken, der auf die Blutzelle eingepaßten (cytophilen) und einer zweiten, mit Avidität zum Komplement ausgestatteten (komplementophilen) Gruppe.

Nach *Ehrlichs* Theorie sind die spezifischen Hämolysine aus den Hämolysinen des normalen Serums hervorgegangen. Die letzteren sind in Konstitution und Wirkungsweise den ersteren identisch. Hier zeigt sich am deutlichsten der von *Ehrlich* in seiner Theorie vertretene Standpunkt, daß die Immunisierung und das mit ihr verbundene Auftreten spezifischer Substanzen mit der Ernährungsphysiologie in außerordentlich nahen Beziehungen steht. In prägnantester Weise sind diese Vorgänge von *Dieudonné* ausgedrückt, wenn er sagt: „Vorgänge, die denen der Antikörperbildung vollkommen analog sind, spielen sich im Haushalt des normalen Stoffwechsels fort und fort ab; in allen möglichen Zellen des Organismus kann die Aufnahme von Nährstoffen bzw. Produkten des intermediären Stoffwechsels Neubildung und Abstoßung von Rezeptoren veranlassen. Bei der großen Zahl der Organe und dem mannigfachen Chemismus ihrer Zellen ist das Blutplasma von einer Unzahl solcher abgestoßener Rezeptoren — zusammenfassend als „Haptine" bezeichnet — erfüllt. Die künstlich erzeugten Haptine besitzen genau dieselben Eigenschaften wie die natürlich vorkommenden; durch die Immunisierung werden neue Substanzen nicht gebildet; diese sind schon vor der Vorbehandlung vorhanden."

10. VORLESUNG.

Agglutinine.

Historisches und Allgemeines. Die Agglutinine sind als besondere Stoffe im Immunserum im Jahre 1896 von *Gruber & Durham* entdeckt worden. Nur wenige Tage später haben *Pfeiffer & Kolle* die Agglutinine als besondere Körper des Immunserums beschrieben. Wenn auch bereits früher von anderen Autoren bei dem Arbeiten mit spezifischen Serumarten Erscheinungen beobachtet worden waren, die nach unseren heutigen Kenntnissen zweifellos als Agglutinationsvorgänge aufzufassen sind, so gebührt doch den genannten Forschern das Verdienst, die von ihnen gesehene Zusammenballung von Bakterien unter dem Einflusse der homologen Immunsera als spezifische Immunitätsreaktion erkannt zu haben. Als *Widal* einige Monate später berichtete, daß das Blutserum Typhuskranker auf Typhusbakterien in höheren Verdünnungen spezifisch agglutinierend wirke und daß diese Erscheinung zur Sicherung der klinischen Typhusdiagnose mit größtem Vorteil verwendet werden könne, wurde die Bedeutung des Agglutinationsphänomens für die Frühdiagnostik von den Klinikern sehr bald allerseits anerkannt. Dank zahlreicher Untersuchungen vieler hervorragender Forscher über die Wirkungsweise der Agglutinine sind wir heute, wenn auch einige speziellere Fragen noch der endgültigen Lösung harren, über das Wesen des Agglutinationsprozesses hinreichend orientiert und wissen, daß wir in den spezifischen Agglutininen unentbehrliche Hilfsmittel haben, die uns einerseits die Differenzierung nahestehender Bakterienarten voneinander ermöglichen und uns andrerseits auf dem Wege der retrospektiven Diagnostik häufig in den Stand setzen, in dunklen Krankheitsfällen die ätiologische Bedeutung der mutmaßlichen Infektionserreger zu beweisen.

Das Agglutinationsphänomen im mikroskopischen Bilde. Das Agglutinationsphänomen besteht darin, daß in Bakterienaufschwemmungen beim Zusatz wirksamer Verdünnungen eines für die verwendete Bakterienart spezifischen Immunserums eine Zusammenballung der Bakterien eintritt. Wenn man den Vorgang beispielsweise bei Choleravibrionen unter dem Mikroskop beobachtet, dann sieht man, daß unmittelbar nach der Beigabe des Choleraserums die Choleravibrionen ihre Beweglichkeit einbüßen und sich zu kleineren, allmählich immer größer werdenden Häufchen zusammenlegen. Anfangs sieht man zwischen den einzelnen Häufchen hier und da noch bewegliche Vibrionen. Dieselben treten bald an ein Häufchen heran und können sich dann nicht mehr trennen. Sie führen schlängelnde Bewegungen aus, die sich eventuell dem ganzen Haufen mitteilen; es sieht aus, als ob sie sich loszureißen ver-

suchten. Bald hören auch diese Bewegungen auf und das hinzugetretene Bakterium liegt still und mit den anderen eng verbunden da. Diese Häufchenbildung, die also bis zu einem gewissen Grade ein fortschreitender Prozeß ist, hat zu der Bezeichnung „Agglutination“ (= Verklebung) oder „Agglomeration“ geführt. Im hängenden Tropfen ist das Bild agglutinierter Bakterien ein sehr typisches, man hat es sehr treffend mit demjenigen von Inseln eines Archipelagus verglichen (s. Fig. 17 u. 18).

Das Agglutinationsphänomen makroskopisch betrachtet.

Wenn man im Reagenzglas Bakterien in einer wirksamen Verdünnung spezifischen Serums gleichmäßig verteilt, so sieht man mit dem bloßen Auge die Zusammenballung eintreten. Ganz ähnlich wie bei der Bildung von Niederschlägen in chemischen Lösungen tritt auch hier ein mehr oder minder feinflockiger Niederschlag auf, der bei Betrachtung der Aufschwemmung gegen einen dunklen Hintergrund leicht erkannt werden kann. Hat das Röhrchen längere Zeit gestanden, so haben sich die vorher eine homogene Aufschwemmung bildenden Bakterien am Boden des Röhrchens abgesetzt und die darüberstehende Flüssigkeit ist klar geworden. Schüttelt man den Bodensatz auf, so bleiben die Häufchen als solche bestehen, während in einem Kontrollröhrchen, in welchem sich nicht agglutinierte Bakterien bei langem Stehen lediglich infolge ihrer Schwere abgesetzt haben, durch Aufschütteln sofort wieder eine gleichmäßige Trübung der Aufschwemmung entsteht. Bei hoher Agglutinationskraft der Serumverdünnung gelingt es überhaupt nicht, eine homogene Aufschwemmung herzustellen; es bilden sich hier sofort beim Verreiben Klümpchen, die sich auch bei stärkstem Schütteln nicht verteilen lassen.

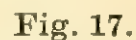
Je nach der Wirksamkeit der verwendeten Serumverdünnungen tritt also das Agglutinationsphänomen schnell oder langsam ein. Wenn man mit schwach wirksamem Serum arbeitet oder mit den an der Titergrenze gelegenen Verdünnungen eines hochwertigen Serums, dann erfolgt deutliche Zusammenballung erst nach längerer Zeit, etwa nach 1 Stunde, und auch dann nur, wenn die Aufschwemmung in den 37°-Brutschrank verbracht wird. Denn wie alle chemischen Prozesse geht die Agglutination, die auch auf einer Art chemischer Bindung beruht, in der Wärme schneller vor sich, als in der Kälte. Bei unbeweglichen Bakterienarten tritt die Agglutination im allgemeinen langsamer ein. Man muß hier durch längeres Schütteln den Bakterien Gelegenheit geben, aneinander zu kommen, wie dies den beweglichen Arten infolge ihrer Eigenbewegung leichter gelingt. Ebenso ist es bei Kokken. Durch den Agglutinationsprozeß werden die Bakterien zwar geschädigt, indem sie z. B. ihre Beweglichkeit verlieren, aber sie bleiben entwicklungsfähig. Plattenzüchtungsversuche agglutinierter Bakterien ergeben, daß die Bakterien zum weitaus größten Teile nicht abgetötet sind.

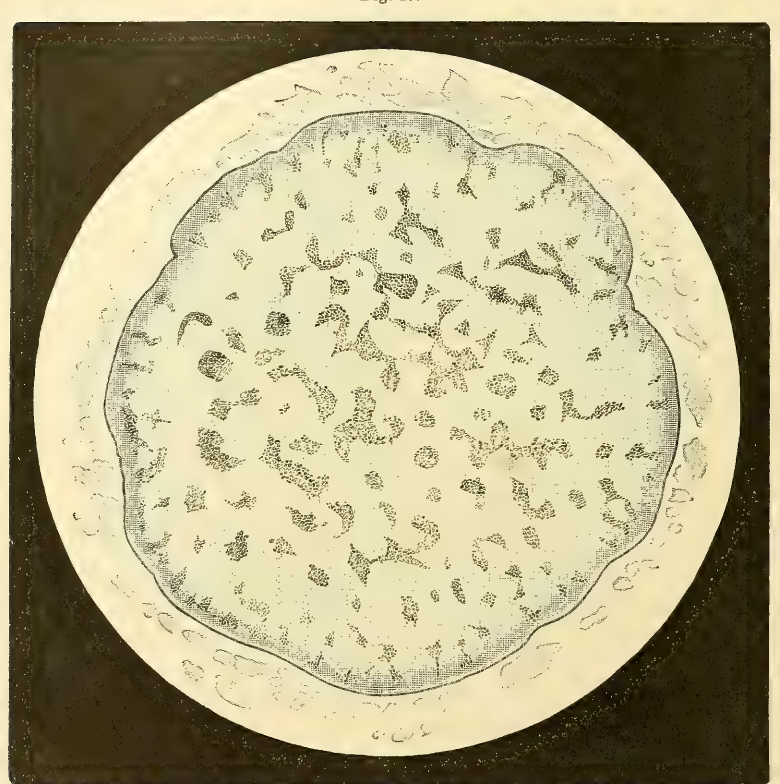
Die Beobachtung des Agglutinationsphänomens geschieht am zweckmäßigsten durch makroskopische Betrachtung der Bakterienaufschwemmungen, die in Reagenzröhrchen gebracht und eine bestimmte Zeit bei 37° C gehalten werden. Auf die genauere Methodik der Agglutinationsversuche soll im Kapitel „Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik“ näher eingegangen werden.

Wachstum von agglutinierendem Serum.

Wenn man Bakterien in Bouillonverdünnungen ihnen homologer Immunsera wachsen läßt, so tritt die Wirkung des agglutinierenden Serums derart in Erscheinung, daß die Bakterien nicht in der ganzen

Flüssigkeit gleichmäßig verteilt wachsen, sondern daß auch hier deutliche Haufenbildung erfolgt. Bei Pneumokokken kommt es hierbei zur Entwicklung langer Kettenverbände. Die Bildung von längeren Ketten läßt sich mitunter auch bei Bazillen beobachten und ist unter dem Namen der „Fadenreaktion“ bekannt. In diesem Falle legen sich die Bakterien nicht regellos wie bei der gewöhnlichen Agglutination aneinander, sondern sie verkleben mit ihren Enden. Durch die Bildung von Winkeln an den Vereinigungsstellen und weitere Anlagerungen beim


Fig. 17.



Orientierender Agglutinationsversuch im hängenden Tropfen. Typische Häufchenbildung bei schwacher Vergrößerung. Zeiss A. A. Okular 4.

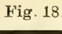
Wachstum entstehen dann netzartige Bilder, die Bakterien erscheinen als lange Fäden, in denen jedoch bei genauerer Untersuchung bald die Trennungslinien zwischen den einzelnen Kettengliedern deutlich hervortreten.

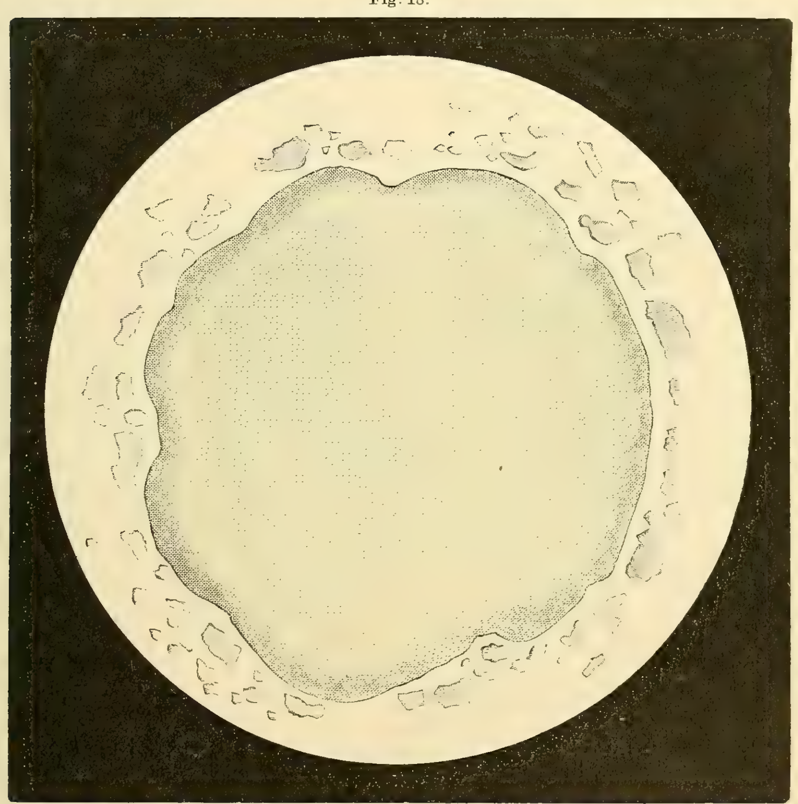
Wesen des Agglutinationsprozesses.

Zum Zustandekommen des Agglutinationsphänomens ist die Verbindung des Agglutinins, das im spezifischen Serum enthalten ist, mit der agglutinablen Substanz des Bakterienleibes nötig.

Was zunächst das Agglutinin betrifft, so ist dasselbe ein eiweißartiger Körper, der im Blute des immunisierten Tieres als spezifisches Produkt der zur Vorbehandlung dienenden Bakterien auftritt. Es be-

steht aus einer haptophoren Gruppe, welche die Bindung besorgt, und einer Funktionsgruppe, welche die Zusammenballung bewirkt und daher auch „agglutinophore“ Gruppe genannt wird (Fig. 10). Die Agglutinine sind gegen äußere Einflüsse, namentlich Licht, Fäulnis und Austrocknung nicht sehr widerstandsfähig. Erhitzen auf 55—60° schädigt sie zwar nicht wesentlich, aber durch Temperaturen von 65—70° werden sie zerstört. Gegen Einwirkung von Säuren sind sie besonders empfindlich. Chamberlandfilter halten die Agglutinine teilweise zurück, ebenso sind


Fig. 18.



Orientierender Agglutinationsversuch im hängenden Tropfen. Kontrolle mit normalem Serum. Schwache Vergrößerung. Zeiss A. A. Okular 4.

letztere durch tierische Häute nicht dialysierbar. Wenn agglutinierende Sera in flüssigem, besonders aber in verdünntem Zustande lange Zeit aufbewahrt werden, dann werden die Agglutinine zerstört. Dagegen sind sie in getrocknetem Zustande, vor Licht und Feuchtigkeit geschützt, sehr lange haltbar, ohne daß eine Dissoziation eintritt.

Über die genauere chemische Natur der Agglutinine ist noch nichts bekannt, da sie bisher aus dem Blutserum noch nicht rein dargestellt werden konnten. Durch Ammoniumsulfat werden sie, ebenso wie andere spezifische Antikörper, zum größten Teile mit den als „Globuline“ bezeichneten Eiweißstoffen des Serums ausgefällt.

Auch die agglutinable Substanz der Bakterien besteht aus einer haptophoren Gruppe, die mit der gleichnamigen Gruppe des Agglutinins die Verbindung eingeht, und einer anderen Gruppe, auf welche die Funktionsgruppe des Agglutinins einwirkt. Die Bindung vollzieht sich in genau quantitativen Verhältnissen, es resultiert also, wenn man mit fallenden Mengen des Agglutinins nach der später zu besprechenden Methodik arbeitet, eine quantitativ genau abgrenzbare Agglutinationsreaktion in den einzelnen Röhrchen.

Daß tatsächlich eine Bindung des Agglutinius durch die agglutinable Substanz der Bakterien eintritt, läßt sich dadurch beweisen, daß eine Serumverdünnung, die bereits einmal Bakterien zur Agglutination gebracht hat, nach der Trennung von letzteren durch Abzentrifugieren auf neu eingesäte Bakterien nicht mehr agglutinierend wirkt.

Wenn ein agglutinierendes Serum mit Säuren behandelt oder auf 65° erhitzt wird, so verliert es seine agglutinierende Wirkung, es ist dann die agglutinophore Gruppe des Agglutinins zerstört. Die haptophore Gruppe, die im Gegensatz zu der letzteren weniger labil ist, bleibt erhalten und es kommt demnach wohl noch zu einer Bindung der eingeführten Bakterien, nicht aber zu einer sichtbaren Verklumpung. Derartig veränderte Agglutinine nennt man Agglutinoide. Sie entstehen meist spontan in lange aufbewahrtem, flüssigem Serum infolge Zugrundegehens der Funktionsgruppe.

Durch chemische Eingriffe lassen sich die Agglutinine wieder von den agglutinierten Bakterien trennen, so daß sie, die eben noch völlig gebunden waren, nunmehr wieder andere Bakterien zu agglutinieren vermögen.

Auftreten der Agglutinine im Blut.

Fragen wir uns nun, unter welchen Verhältnissen spezifische Agglutinine im Blutserum des menschlichen oder tierischen Organismus auftreten und was sie zu bedeuten haben!

Auf künstliche Weise können wir bei Tieren dadurch Agglutininbildung hervorrufen, daß wir sie mit Kulturen der betreffenden Bakterienart vorbehandeln. Nicht nur die lebenden Bakterien lösen die Bildung dieser Antigene aus, sondern auch die durch Erhitzen oder durch Zusatz von Chloroform oder Formalin abgetöteten Kulturen, ja sogar zertrümmerte oder autolysierte Bakterien erzeugen noch Agglutinine. Auch die Art der Vorbehandlung kann eine verschiedene sein: es entstehen Agglutinine bei subkutaner, intravenöser, intraperitonealer Infektion, ferner bei Verbringung des Materials in die vordere Augenkammer, bei Verreibung desselben auf der rasierten Bauchhaut (kutane Infektion), bei Verfütterung (Infektion per os). Am sichersten und schnellsten gelingt es, größere Agglutininmengen im Blut zu erzielen durch intravenöse Injektionen steigender Dosen der Bakterienkultur, die in Zwischenräumen von etwa 10—12 Tagen einander folgen. Wenn hochwertig agglutinierende Sera hergestellt werden sollen — und solche gebrauchen wir zu diagnostischen Zwecken, wenn es sich darum handelt, einander nahestehende Bakterienarten sicher und schnell zu differenzieren —, dann müssen die Tiere eine Anzahl Injektionen erhalten, und zwar so lange vorbehandelt werden, bis ihr Serum einen Agglutinationstiter von etwa 1 : 5000—1 : 10000 hat. Unter Agglutinationstiter verstehen wir diejenige geringste Menge des Serums, welche, in 1 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung verteilt, eben noch ausreicht, um 2 *mg* eingebrachter 24stündiger Agarkultur-

masse der homologen Bakterienart zur Agglutination zu bringen. Die Wertbestimmung ist in dem folgenden Kapitel beschrieben.

Gewinnung agglutierender Sera an Tieren.

Zur Herstellung agglutinierender Sera wählt man von den kleineren Versuchstieren besonders gern Kaninchen, weil deren Normalserum keine nennenswerten Agglutinationswirkungen den meisten Bakterienarten gegenüber aufweist. Es genügen hier beispielsweise zur Erzielung brauchbarer Cholera- oder Typhussera mit einem Titer von 1 : 1000—1 : 5000 3 intravenöse Injektionen von 1, 2 und 3 Ösen abgetöteter Agarkultur in Zwischenräumen von etwa 8—10 Tagen. Zur Gewinnung größerer Mengen Serum muß man Pferde oder Esel immunisieren. Man kann ihnen, wenn man sich durch eine Probeentnahme überzeugt hat, daß das Serum einen brauchbaren Titer hat, unbedenklich bis zu 3 oder 4 *l* Blut aus der Halsvene entziehen, die Tiere erholen sich ziemlich schnell und können dann weiter behandelt werden. Diese Tierarten vertragen auch die intravenösen Injektionen besonders gut. Die Immunisierung eines Pferdes zwecks Gewinnung hochwertigen Cholera- oder Typhusserums würde sich etwa folgendermaßen gestalten. Zunächst erhält dasselbe 1 Agarkultur abgetötet intravenös, nach 12 Tagen 2 Kulturen, nach abermals 10—12 Tagen 3 Kulturen, wiederum nach 12 Tagen 5 Kulturen und eventuell später noch 8 Kulturen abgetötet intravenös. Schon nach der zweiten Injektion ist meist ein Agglutinationstiter von 1 : 1000, nach der vierten oder fünften ein solcher von 1 : 5000 bis 1 : 10000 erreicht.

Die Steigerung der Agglutininwerte folgt nicht unmittelbar den einzelnen Injektionen, sondern es vergehen immer erst etwa 7—10 Tage, bis sie voll und ganz in Erscheinung tritt. Bei fortschreitender Immunisierung kann man vielleicht auch einmal, wenn die Blutentnahme zu früh erfolgte, geringere Agglutinationswerte finden, als sie schon nach einer früheren Injektion erzielt waren. Diese Erscheinungen hat man sich so zu erklären, daß der immunisierte Organismus zur fertigen Bildung der infolge der Bakterieneinverleibung auftretenden Antigene eine gewisse Zeit nötig hat oder, um im Bilde der *Ehrlich*schen Theorie zu sprechen: wenn die Seitenketten noch nicht völlig in das zirkulierende Blut abgestoßen sind, dann können in letzterem bei frühzeitiger Entnahme geringere Mengen von Antigenen deshalb gefunden werden, weil die frei zirkulierenden Agglutinine noch durch die injizierten Bakterien gebunden sind.

Auftreten von Agglutininen bei Rekonvaleszenten.

Ebenso wie im Körper künstlich immunisierter Tiere werden auch im Menschen, der bestimmte Infektionskrankheiten überstanden hat, spezifische Agglutinine für die Erreger dieser Krankheiten gebildet. Sie treten hier zwar nicht so regelmäßig und nicht in so großen Mengen auf, wie bei dem planmäßig mit intravenösen Injektionen vorbehandelten Tier, lassen sich aber immerhin für die klinische Diagnose der Krankheit vielfach mit Vorteil verwerten. Wir werden bei der Besprechung des Abdominaltyphus ausführlicher auf die diagnostische Bedeutung der in Kranken- bzw. Rekonvaleszenten-Seris enthaltenen Agglutinine eingehen.

Erklärung des Agglutinationsvorganges.

Zur Erklärung des Agglutinationsvorganges sind verschiedene Hypothesen aufgestellt worden. *Gruber* nahm an, daß beim Einbringen von Bakterien in ein ihnen homologes Immunserum durch die spezifischen Antigene eine Aufquellung der Bakterienhüllen bewirkt würde und daß infolge der gleichzeitig entstehenden Klebrigkeit die einzelnen Bakterien miteinander verkleben und zu Boden sinken müßten. *Bordet*

zog physikalische Vorgänge zur Erklärung des Phänomens heran. Er stützte sich dabei auf die Erfahrung, daß eine Agglutination nicht nur bei lebenden Bakterien, sondern auch bei toten Bakterienleibern und bei zelligen Gebilden des Organismus, den Blutkörperchen usw., beobachtet werden kann. Nach seiner Ansicht sind Veränderungen der molekularen Attraktion zwischen Bakterien und der umgebenden Flüssigkeit das ausschlaggebende Moment, ähnlich etwa wie schon durch geringfügige Einflüsse in einer Lösung Niederschläge von chemischen Stoffen hervorgerufen werden können, die vorher in derselben gelöst enthalten sind. *Kraus* glaubt, daß durch die von ihm näher studierten „Präzipitine" die Bakterien mechanisch niedergerissen würden und daß hierdurch der Vorgang der Agglutination zu erklären sei.

Alle diese Hypothesen und verschiedene andere, die sich mehr oder weniger an jene anlehnen, sind nicht imstande, das Wesen des Agglutinationsvorganges so zu erklären, daß man sie zur Grundlage einer brauchbaren Theorie über das Zustandekommen des Agglutinationsprozesses machen könnte. *Grubers* Anschauungen können deswegen nicht maßgebend sein, weil selbst bei genauester Untersuchung, wie bereits erwähnt, keinerlei Veränderungen in der Form und Färbbarkeit agglutinierter Bakterien gefunden wurden; die *Kraus*sche Hypothese muß ebenfalls fallen gelassen werden, denn wir wissen heute, das die Agglutinine und Präzipitine keineswegs identische Stoffe sind. Allerdings ist die Präzipitation bei dem Agglutinationsphänomen wahrscheinlich mitbeteiligt. Das eine scheint aber festzustehen, daß die Agglutination ein Prozeß ist, welcher in den chemisch-physikalischen Vorgängen der Niederschlagsbildung in chemischen Lösungen infolge von Bindungen bei Zusatz von Chemikalien viele Analogieen besitzt.

Spezifizität der Agglutinine.

Die Frage, ob die Agglutinine als spezifische Körper anzusehen sind, ist zu bejahen. Zwar kommen auch fast jedem normalen Serum in stärkeren Konzentrationen gewisse agglutinierende Wirkungen zu und auch bei spezifischen Seris wird, wie wir noch sehen werden, mitunter neben der Agglutination der homologen Bakterien eine Mitbeeinflussung nahe verwandter Arten beobachtet — aber alle diese Tatsachen können der spezifischen Bedeutung der Agglutinine keinen Abbruch tun. Man muß immer im Auge behalten, daß hier die quantitativen Verhältnisse ausschlaggebend sind. Wenn Typhusbazillen von einem normalen Pferdeserum bis zur Verdünnung 1 : 20 oder 1 : 50 agglutiniert werden, so kann dieser Umstand nicht die Brauchbarkeit der Reaktion schmälern, wenn ein spezifisches Typhusserum noch in 5000- oder 10000facher Verdünnung auf die gleiche Bakterienart wirksam ist, und ebenso wird die Spezifizität praktisch nicht dadurch in Frage gestellt, daß ein solches Typhusserum diesen oder jenen typhusähnlichen Bazillus bis zu einer Verdünnung von 1 : 100 oder 1 : 200 agglutiniert. In erster Linie sind immer die Unterschiede in der zur Reaktion nötigen Menge des Serums zu berücksichtigen, d. h. man muß die Sera in ihrer Wirkung den einzelnen differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Bakterienarten gegenüber genau austitrieren.

Das Vorkommen von Agglutininen im normalen Serum kann man sich nach *Ehrlichs* Seitenkettentheorie derart erklären, daß das betreffende Tier in irgend einem Zellkomplex Gruppen (Rezeptoren) besitzt, die zu den agglutinierten Bakterien eine zufällige Verwandtschaft haben und daß

schon in das normale Blut ein gewisser Überschuß dieser Seitenketten abgestoßen wird. Es ist also gewissermaßen eine Vielheit derartiger „Normalagglutinine“ vorgebildet. Wenn nun ein Tier mit einer bestimmten Bakterienart planmäßig längere Zeit vorbehandelt wird, dann werden nur diejenigen Rezeptoren zu besonderer Tätigkeit angeregt, welche für jene Bakterien passende Gruppen aufweisen, und es kommt infolgedessen zur Bildung großer Mengen der homologen Antikörper, die nunmehr „Immunagglutinine“ genannt werden. Das Immunagglutinin besteht also aus einem „Hauptagglutinin“, welches den spezifischen Rezeptoren des zur Vorbehandlung benutzten Bakteriums entspricht, und zahlreichen „Partialagglutininen“ *(Wassermann)*, welche den verschiedenen, nur in geringer Menge vorhandenen gemeinsamen Rezeptoren für andere Bakterienarten entsprechen. Die Normalagglutinine unterliegen ebenso wie die Immunagglutinine spezifischen Bindungsgesetzen. Wenn man in ein Normalserum, welches in stärkerer Konzentration gleichzeitig Cholera- und Typhusbazillen agglutiniert, größere Mengen von Typhusbazillen einsät, so wird dasselbe, nachdem der agglutinierte Bodensatz abzentrifugiert ist, nicht mehr auf Typhusbazillen, wohl aber auf Choleravibrionen agglutinierend wirken. Die Typhusbazillen haben somit ihr Agglutinin der Serumverdünnung entzogen.

Gruppenagglutination.

Nun kommt es vor, daß Immunsera nicht nur diejenigen Mikroorganismen agglutinieren, mit denen das betreffende Tier vorbehandelt wurde, sondern bis zu einem gewissen Grade auch andere Bakterienarten, die jenen im System nahestehen. Diese Erscheinung, die besonders häufig bei der Typhus-Coli-Gruppe beobachtet wird, hat man als Familien- oder Gruppenagglutination bezeichnet. Sie wird dadurch erklärt, daß manche nahe verwandte Bakterienarten einige analog gebaute Gruppen besitzen, auf welche die Agglutinine der einzelnen Art stellenweise passen. Es sind also hier außer dem Hauptagglutinin auch gewisse Neben- oder Partialagglutinine durch den Immunisierungsvorgang gesteigert worden.

Bei dem Arbeiten mit tierischen Immunseris werden sich, wie bereits erwähnt, störende Einflüsse durch Gruppenreaktionen wohl stets vermeiden lassen, wenn man nur hochwertige, durch Immunisierung mit einem Stamm hergestellte Sera benutzt und deren Wirksamkeit den differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Bakterien gegenüber unter Befolgung der nötigen Kautelen (Kontrollproben) genau quantitativ bis zur Titergrenze prüft. Bei der Prüfung menschlicher Sera auf ihre Agglutinationswirkungen muß man allerdings immer mit derartigen Störungen rechnen. Es kann da die Frage, ob eine Mischinfektion, beispielsweise durch Typhus- und Paratyphusbazillen vorliegt, mitunter schwierig werden. Wenn bei genauer Austitrierung zwischen den einzelnen Grenzwerten ein erheblicher Unterschied erkennbar ist, so daß dieselben um ein Zwanzig- oder Mehrfaches auseinanderliegen, dann muß man annehmen, daß das schwächer beeinflußte Bakterium nur mitagglutiniert wurde; wenn dagegen die Agglutinationsmaxima nicht sehr weit voneinander entfernt sind, dann kann Mischinfektion vorliegen. In diesem Falle läßt sich die Frage unter Umständen durch den sogenannten *Castellani*schen Versuch noch weiter klären. Sät man in eine für zwei verschiedene Bakterienarten wirksame Serumverdünnung so lange die stärker beeinflußten Bakterien ein, bis die Agglutinine für diese letzteren

Castellanischer Versuch.

völlig gebunden sind, und prüft dann dieselbe Flüssigkeit nach völliger Klärung durch Zentrifugation auf ihre Wirkung gegenüber den anfangs schwächer agglutinierten Mikroorganismen, dann können zwei Möglichkeiten vorliegen: entweder werden letztere bis zu derselben Höhe beeinflußt, wie vor der Aussättigung, oder aber die Agglutinationsfähigkeit ist auch für diese Art erloschen. In ersterem Falle handelt es sich um Mischinfektion, in letzterem Falle um Mitagglutination. Diese Versuchsanordnung gibt allerdings nicht in allen Fällen eine sichere Entscheidung, weil die Titerwerte für die einzelnen Bakterien vielfach nicht hoch genug sind.

Bedeutung der Agglutinine für die Immunität.

Welche Bedeutung kommt nun den Agglutininen für das Wesen der Immunität zu?

Gruber hatte behauptet, daß die Agglutinine die wichtigsten spezifischen Stoffe des Immunserums seien. Durch sie würde den im normalen Serum vorhandenen Alexinen die Möglichkeit gegeben, die aufgequollenen Bakterien anzugreifen und aufzulösen. Diese Annahme besteht nicht zu Recht. Heute wissen wir, daß den Agglutininen eine so große Bedeutung für die spezifische Immunität nicht zukommt.

Man kann nach den heutigen Erfahrungen die Agglutinine nicht als so wichtige Faktoren beim Zustandekommen der aktiven und passiven Immunität betrachten, wie die Bakteriolysine, die direkt, wie das Experiment lehrt, die Infektionsstoffe vernichten. Zwar sind sie bei einigen Infektionskrankheiten als Indikatoren dafür anzusehen, daß in dem Organismus sich immunisatorische Vorgänge abspielen, man darf aber niemals aus ihrer Menge auf die Höhe der Immunität Schlüsse ziehen. Das Auftreten der Agglutinine ist als eine häufig auftretende Begleiterscheinung der Immunität, meistens aber lediglich als der Ausdruck einer Infektion aufzufassen.

Von den Bakteriolysinen *R. Pfeiffers* sind die Agglutinine scharf zu trennen. Immunsera, deren Agglutinine durch Erhitzen zerstört werden, lassen sich nicht, wie inaktivierte bakterizide Sera durch Zugabe frischen Komplements wieder reaktivieren. Zudem geht in Immunseris die Agglutinationswirkung der bakteriolytischen keineswegs parallel. Serumverdünnungen, die nicht agglutinierend wirken, können im Tierversuch noch typische bakterizide Wirkungen hervorrufen, andrerseits tritt aber durch hochwertig agglutinierende Sera mitunter nur geringe Bakteriolyse im *Pfeiffer*schen Versuch zutage. Auch im Serum von Patienten bzw. Rekonvaleszenten lassen sich diese auffallenden Unterschiede häufig beobachten.

Inwieweit die Agglutine zu den im nächsten Abschnitt zu besprechenden „Präzipitinen“ in Beziehung stehen, darüber gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Es muß zugegeben werden, daß weitgehende Analogieen unter diesen beiden Arten von Antigenen vorhanden sind und man hat daher angenommen, daß bei beiden dieselben Stoffe in Aktion treten, bei der Agglutination den erhaltenen Bakterienzellen, bei der Präzipitation gelösten Stoffen gegenüber. Dennoch bestehen, wie weiter unten geschildert wird, auch mannigfache Unterschiede, die jedenfalls eine gesonderte Besprechung der Präzipitine rechtfertigen.

Bildungsstätte der Agglutinine.

Über die Bildungsstätte der Agglutinine ist sicheres noch nicht ermittelt worden. Möglicherweise werden die Agglutinine ebenso wie die bakteriolytischen Antikörper im hämatopoetischen System (Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen) gebildet.

Bei Vorbehandlung von Tieren mit agglutininhaltigen Flüssigkeiten können im Blutserum wiederum gegen die Agglutinine Antigene entstehen. Diese „Antiagglutinine“ vermögen beim Zusammentreffen mit Agglutinin und zugehöriger agglutinabler Substanz jegliche Agglutinationswirkung aufzuheben. Nach den *Ehrlich*schen Vorstellungen wird das Antiagglutinin von der haptophoren Gruppe des Agglutinins gebunden und diese letztere dadurch verhindert, an die Bakterienzelle (agglutinable Substanz) heranzutreten (s. Fig. 12). *Antiagglutinine.*

Vielfach ist die Behauptung aufgestellt worden, daß auch bestimmte chemische Substanzen spezifische Agglutinationswirkungen entfalten könnten. So wurde von dem Chrysoidin z. B. behauptet, daß es nur echte Choleravibrionen agglutiniere. Andere Körper, die ausgesprochene Agglutinationswirkungen entfalten sollten, waren z. B. Formalin, Sublimat, Sauerstoffwasser, Karbolsäure, Chloroform, Salizylsäure, Safranin usw. Spezifisch in dem strengen Sinne, wie wir ihn oben präzisiert haben, sind die Wirkungen aller der genannten Chemikalien nicht. Wir haben es hier anscheinend nur mit Ausflockungserscheinungen zu tun, wie sie durch bestimmte chemische Wirkungen auch sonst bei fein suspendierten Teilchen von Eiweißnatur hervorgerufen werden. *Agglutination durch chemische Substanzen.*

Ebenso wie im Tierkörper durch Einverleibung von Bakterien spezifische Bakterienagglutinine entstehen, werden nach Vorbehandlung mit einer heterologen Blutart Stoffe gebildet, welche die Erythrozyten derjenigen Tierart spezifisch zusammenballen, von welcher das zur Immunisierung verwendete Blut stammte. Diese Hämagglutinine entstehen und wirken — mutatis mutandis — nach denselben Gesetzen, welche für die Bakterienagglutinine und für die an anderer Stelle besprochenen Hämolysine gelten. *Hämagglutinine.*

---

11. VORLESUNG.

Präzipitine.

Historisches und Definition.

Neben den Antitoxinen, Bakteriolysinen und Agglutininen kann noch eine vierte Art spezifischer Stoffe durch Immunisierung von Tieren erzeugt werden: die von *R. Kraus* zuerst im Jahre 1897 nachgewiesenen Präzipitine. Wenn man in ein spezifisches Immunserum ein keimfreies Kulturfiltrat der homologen Bakterien bringt, so entstehen in demselben Niederschläge. Mit Filtraten von Kulturen anderer, heterologer Mikroorganismen läßt sich dasselbe nicht erreichen, auch normales Serum ist wirkungslos: wir haben es also auch hier mit einer spezifischen Reaktion zu tun. Die Stoffe, welche den Niederschlag in den Filtraten hervorrufen, hat man „Präzipitine“ genannt. Wie sich durch weitere Untersuchungen herausstellte, läßt sich eine spezifische Präzipitation nicht nur durch Sera erzeugen, welche durch Vorbehandlung mit Bakterien, also mit zelligem Material, gewonnen wurden. Die Reaktion hat vielmehr eine allgemeinere Bedeutung insofern, als auch Sera, die an Tieren durch Injektion gelöster Eiweißsubstanzen hergestellt werden, beim Vermischen mit Lösungen derselben Eiweißart Ausfällung ergeben. Als Entdecker dieser im Gegensatz zu den „Bakterienpräzipitinen“ „Eiweißpräzipitine“ genannten Antikörper sind *Bordet* und *Tsistowitsch* zu nennen.

Entstehung und Wirkungsweise der Präzipitine.

Die Präzipitine entstehen im Körper des Immuntieres dadurch, daß derselbe auf die Überschwemmung mit den heterologen Bestandteilen mit der Bildung von Antikörpern antwortet, sie sind also ebenso wie die Agglutinine, Bakteriolysine und Antitoxine Produkte einer spezifischen Abwehrreaktion des Organismus.

Ähnlich wie die Agglutinationsreaktion kommt auch die Präzipitation zustande durch Verbindung des Präzipitins, welches im spezifischen Serum enthalten ist, mit der präzipitablen oder präzipitogenen Substanz, die in dem Bakterienkulturfiltrat bzw. in der Eiweißlösung vorhanden ist.

Die Präzipitine sind, obgleich sie sonst eine große Labilität aufweisen, gegen Erhitzung ziemlich widerstandsfähig. Temperaturen von 60—70° zerstören ihre Wirkung zwar, doch wird dabei nur die präzipitierende Fähigkeit, nicht aber die Bindungsfähigkeit beeinträchtigt. Ähnlich wie das Agglutinin besteht nämlich auch das Präzipitin aus einer thermolabilen Funktionsgruppe und einer stabileren haptophoren Gruppe. Durch Zerstörung der Funktionsgruppe entsteht aus dem

Präzipitin ein „Präzipitoid", das zu der präzipitablen Substanz eine besondere Affinität besitzt und durch die Auslösung von Hemmungserscheinungen zu unregelmäßigen Ergebnissen der Versuchsreihen führt. Noch rascher als die Agglutinine und Bakteriolysine zersetzen sich die spezifischen Präzipitine bei längerer Aufbewahrung des Serums. Höchstens einige Wochen hindurch bleiben sie in unverminderter Wirksamkeit haltbar. Zum Zwecke einer längeren Konservierung empfiehlt sich ein Zusatz von Chloroform oder Phenol.

Über die chemische Natur der Präzipitine wissen wir nicht mehr, als über diejenige der anderen spezifischen Antikörper, sie gehören jedenfalls zu den Globulinen, und zwar zu demjenigen Teil der Gesamtglobuline des Serums, die in destilliertem Wasser gelöst werden („Pseudoglobuline"). Die durch die Präzipitine entstehenden Niederschläge, Präzipitate, lösen sich in verdünnten Säuren und Alkalien, sie bestehen größtenteils aus Globulinen, so daß man annehmen muß, daß die Serumbestandteile den größeren Anteil zum Niederschlag liefern.

Recht lückenhaft sind unsere Kenntnisse darüber, ob, wann und in welcher Menge Bakterienpräzipitine im Blutserum von Menschen und Tieren auftreten, die bestimmte Infektionen überstanden haben. Die Bakterienpräzipitine haben überhaupt bisher nur ein mehr theoretisches Interesse, in der bakteriologischen Diagnostik sind sie nicht verwendet worden.

Bedeutung der Eiweißpräzipitine für die forensische Praxis und Eiweißchemie.

Dagegen kommt den Eiweißpräzipitinen in praktischer Hinsicht eine große Bedeutung zu. *Tsistowitsch* hatte gefunden, daß das Serum von Kaninchen, die er mit Pferde- bzw. Aalblut vorbehandelt hatte, in Lösungen der entsprechenden Blutarten Niederschläge hervorrief, dagegen nicht in anderen Blutarten. *Bordet* fand ein analoges Verhalten bei Kaninchen, die er mit Hühnerserum immunisiert hatte. Auf diesen Erfahrungen sind zahlreiche Untersuchungen von *Wassermann, Uhlenhuth* u. a. aufgebaut, welche die Möglichkeit einer weitgehenden Eiweißdifferenzierung mittelst der Präzipitine erwiesen haben. Auf die Einzelheiten der hierbei gewonnenen Ergebnisse kann hier nicht eingegangen werden, nur die praktisch wichtigsten Erfahrungen seien kurz skizziert.

In erster Linie kommt hier die namentlich für forensische Zwecke wichtige Unterscheidung des vom Menschen stammenden Eiweißes von demjenigen der Tiere in Betracht. Wenn es sich beispielsweise um Blutflecke handelt, die an Wäsche oder an Kleidungsstücken selbst vor Jahren angetrocknet sind, so gelingt es durch Anwendung eines an Kaninchen gewonnenen Menschenblut präzipitierenden Serums mit Sicherheit nachzuweisen, ob dieses Blut von einem Menschen herrührte oder nicht. Wird der Blutfleck in 0·85%iger Kochsalzlösung aufgelöst und der klar filtrierten Lösung präzipitierendes Serum in wirksamen Mengen zugefügt, so tritt, falls es sich um Menschenblut handelte, Präzipitation ein; wenn eine solche dagegen ausbleibt, während der Kontrollversuch mit einer als solcher bekannten Menschenblutlösung positiv ausfällt, dann ist erwiesen, daß der Fleck von Tierblut herrührte. Die Art des letzteren läßt sich eventuell genauer bestimmen, wenn man die verdächtige Blutprobe auch noch mit Seris prüfen kann, die Pferde-, Rinder-, Hühnerblut usw. spezifisch präzipitieren. Man muß bei diesen Untersuchungen immer im Auge behalten, daß die Präzipitine nur Eiweiß-Differenzierungsmittel sind. Spermaflecken des Menschen würden z. B. dieselbe Reaktion geben, wie Blutflecke. Ob das Untersuchungsmaterial

wirklich Blut enthielt, ist außerdem durch andere Prüfungsmethoden (Guajakprobe, Darstellung von Häminkristallen, spektroskopische Untersuchung) festzustellen.

Weitere praktisch wichtige Leistungen weist die spezifische Präzipitationsreaktion auf, wo es sich um die Differenzierung der im Handel vorkommenden Fleischsorten handelt. Das Serum der mit dem Blutserum einer bestimmten Tierart vorbehandelten Kaninchen gibt nämlich die gleichen spezifischen Niederschläge, wie im Blut, auch in wässerigen Extrakten des Fleisches dieser Tierart. Es läßt sich beispielsweise mit Hilfe spezifischer Eiweißpräzipitine feststellen, ob eine Fleischsorte Pferdefleisch ist oder nicht, ferner ob ein Hackfleisch oder eine Wurst die für den menschlichen Genuß minderwertigen Beimengungen von Pferde-, Hunde- oder dergleichen Fleisch enthält usw. Auch die Bestimmung, von welcher Tierart Knochenstücke herstammen, gelingt mit Heranziehung der Präzipitine. Voraussetzung hierfür ist allerdings, daß noch genügend albuminoide Substanz in dem zur Begutachtung vorliegenden Material vorhanden ist. Die Zukunft wird wahrscheinlich lehren, daß der Präzipitationsreaktion auch noch in anderen Beziehungen praktische Anwendungen zukommen können.

Daß die Prüfung mittelst spezifisch präzipitierender Sera auch unsere Kenntnisse der Eiweißchemie bedeutend erweitert hat, sei hier nur kurz erwähnt. Nicht nur die Verschiedenheit des tierischen und pflanzlichen Eiweißes konnte erwiesen werden, auch die Eiweißarten des tierischen Körpers haben sich durch diese Methode trennen lassen. Beispielsweise ergab sich, daß das Albumin des Blutes und dasjenige der Milch differente Körper sind und daß es sich somit bei der Bildung der letzteren nicht um eine einfache Transsudation aus dem Blute, sondern um eine richtige Sekretion handelt. Auf diese und andere Leistungen der Präzipitationsmethoden hier näher einzugehen, würde zu weit führen.

Spezifizität. Von großer Bedeutung ist natürlich die Frage nach dem Grade der Spezifizität. Umfangreiche Untersuchungen haben ergeben, daß die Präzipitine nicht immer streng die Herkunft einer Eiweißlösung von einer bestimmten Tierart entscheiden können, sondern daß sie Gruppenreagenzien für Eiweißarten sehr nahestehender Spezies sind. Es kann durch das Serum eines mit Hühnerserum vorbehandelten Kaninchens z. B. auch in Lösungen von Taubenblut ein Niederschlag erzeugt werden; ein Ziegenblut präzipitierendes Serum kann auch in Lösung von Hammeleiweiß präzipitierend wirken. Diese Tatsache verringert aber keineswegs die praktische Brauchbarkeit präzipitierender Sera. Genau wie bei den Gruppenagglutinationen kann man auch hier störende Einflüsse der Gruppenwirkungen vermeiden, wenn man Sera verwendet, deren Wirkungsweise man vorher genau bestimmt hat, und sich durch die auch hier unerläßlichen Kontrollversuche von der Spezifizität der Beeinflussung überzeugt. Die Auswahl der zur Serumgewinnung dienenden Tierart spielt hierbei eine große Rolle, wie wir weiter unten noch besprechen werden.

Je länger und je intensiver man die Tiere mit einer Eiweißart vorbehandelt, desto mehr greift das so erzielte Serum auf andere als die zur Vorbehandlung gewählten Eiweißarten über. Daraus ergibt sich für die Praxis, daß man die Immunisierung der Tiere nicht zu hoch treiben darf, wenn man ein möglichst nur auf jene eine Eiweißart ab-

gestimmtes Serum erhalten will. Jedesmal muß durch vorherige genaue Wertbestimmung des Serums festgestellt werden, bis zu welchen Verdünnungen hin dasselbe in homologen Eiweißlösungen noch eine deutliche Ausfällung ergibt, und mit den an der Titergrenze gelegenen Verdünnungen soll gearbeitet werden: wenn dann auch in Eiweißlösungen einer nahe verwandten Tierspezies noch eine ganz schwache Trübung auftritt, so wird das die Sicherheit der Diagnose praktisch nicht beeinträchtigen. Mit Seris, die in 40fachen Verdünnungen noch deutliche Reaktionen geben, lassen sich in der Praxis schon einwandfreie Resultate erzielen.

Bei der Prüfung auf menschliches Eiweiß könnte nach dem Gesagten differentialdiagnostisch nur das diesem nahestehende Eiweiß der Affen, in erster Linie der anthropoiden Affen in Frage kommen, während sich die Eiweißarten anderer Tiere leicht differenzieren lassen.

Um Gruppenwirkungen beim Gebrauch präzipitierender Sera auszuschließen, ist folgendes Verfahren angegeben worden. Man fügt zu einer solchen Verdünnung des zu verwendenden Serums, welche außer der homologen Eiweißart auch noch heterologe deutlich beeinflußt, eine Lösung der letzteren hinzu und zentrifugiert den entstandenen Niederschlag ab. Dann gibt man zu der klaren überstehenden Flüssigkeit abermals eine Lösung jenes heterologen Eiweißes und wiederholt die beschriebene Prozedur so lange, bis keine Ausfällung der heterologen Eiweißart mehr stattfindet: das homologe Eiweiß wird dann immer noch durch jene Serumverdünnung deutlich beeinflußt werden. Auf ähnliche Weise soll sich auch das Eiweiß eines bestimmten Individuums differenzieren lassen. Ein Tier, das mit Eiweiß eines Individuums A vorbehandelt ist, gibt nämlich in Eiweißlösungen dieses selben eine etwas stärkere Reaktion, als in solchen eines Individuums B und behält seine Wirkung gegenüber dem Eiweiß von A auch, wenn durch mehrfache Ausfällungen mit Eiweißlösungen des Individuums B die präzipitierende Kraft für die letzteren erloschen ist. Praktisch werden derartige Prüfungen wohl selten in Frage kommen, sie bedürfen auch noch umfangreicherer Nachprüfungen, ehe man sie als allgemein gültige Methoden bezeichnen kann.

Herstellung präzipitierender Sera.

Über die Herstellung präzipitierender Sera ist folgendes zu sagen. Man muß zur Vorbehandlung Tiere wählen, welche von derjenigen Spezies, deren Eiweiß das Serum präzipitieren soll, im System möglichst entfernt stehen. Wenn man beispielsweise ein Pferdeeiweiß präzipitierendes Serum gewinnen will, so darf man dazu nicht Esel verwenden, denn bei der nahen Verwandtschaft dieser beiden Tierarten würde nach der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie das Pferdeserum im Organismus des Esels wenig bindende Gegengruppen finden und es würde kein präzipitierendes Serum entstehen. Zur Gewinnung Menschenblut präzipitierender Sera benutzt man am zweckmäßigsten Kaninchen, denen man 5—6mal subkutan je 8—10 *ccm* menschlichen Serums einspritzt. Auch intravenöse Injektionen von je 2·5 *ccm* Blutserum, die in Zwischenräumen von etwa 4—5 Tagen 3—4mal wiederholt werden, führen zu demselben Ziele. Daß nötigenfalls auch andere eiweißhaltige Flüssigkeiten, beispielsweise Pleura- oder Abdominaltranssudate, zur Vorbehandlung der Tiere verwendet werden können, geht aus den obigen Ausführungen hervor, denn diese Flüssigkeiten enthalten dieselben Eiweißstoffe wie das Blutserum. Bemerkt muß noch werden, daß nicht alle Tiere gleich geeignet zur Gewinnung dieser Art von Antigenen sind; es spielen hier individuelle Verhältnisse, über die wir noch nicht näher orientiert sind, eine große Rolle. Wegen der großen Bedeutung, die in der forensischen Diagnostik derartigen Versuchen beigelegt wird, sollte die Prüfung der zu verwendenden Sera unter staatlicher Kontrolle erfolgen.

Auf die Methodik der Präzipitationsversuche soll im nächsten Kapitel kurz eingegangen werden.

---

12. VORLESUNG.

Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik.

I. Methodik der Agglutinationsversuche.

Quantitativer Agglutinationsversuch.

Durch gleichmäßige Vermischung des Serums mit frisch bereiteter, behufs völliger Klärung zweimal durch gehärtete Filter filtrierter 0·8%iger Kochsalzlösung wird in einem kleinen, graduierten, sterilen Meßzylinder eine Verdünnung von 1 : 10, und von dieser ausgehend die weiteren Verdünnungen hergestellt. Wenn z. B. in einem neuen Meßzylinder 1 *ccm* der 10fachen Verdünnung mit 9 *ccm* Kochsalzlösung gut vermischt wird, hat man eine Verdünnung 1 : 100, 1 *ccm* der letzteren mit 4 *ccm* Kochsalzlösung aufgefüllt, ergibt eine 500fache Verdünnung usw. Man gießt nun aus den einzelnen signierten Meßzylindern je 1 *ccm* in ein steriles Reagenzglas und hat dann, je nachdem es für nötig erachtet wird, eine kleinere oder größere fortlaufende Reihe der Verdünnungen, 1 : 10, 1 : 20, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200 und eventuell so weiter. Man arbeitet also stets mit den gleichen Flüssigkeitsmengen, welche nur verschiedene, genau bestimmte Mengenverhältnisse des spezifischen Serums enthalten. In jedem dieser Röhrchen wird nunmehr die gleiche Menge 18stündiger Agarkulturmasse an der Wand fein verrieben, allmählich in die Flüssigkeit hinabgeschwemmt und durch Schütteln gleichmäßig verteilt, so daß eine ganz homogene, von Bröckelchen freie Aufschwemmung entsteht. Man benutzt hierzu nach *R. Pfeiffers* Vorgang Platinösen, die man sich selber so aicht, daß sie 2 *mg* Kulturmasse fassen. Die Möglichkeit, daß auf diese Weise stets gleiche Kulturmengen eingesät werden, kann zwar auf den ersten Blick angezweifelt werden, doch ist die „Normalöse“, wie zahlreiche Messungen und Wägungen ergeben haben, ein viel konstanteres Maß, als man von vornherein glauben möchte. Wenn man auf die Methode eingeübt ist und stets Ösen von gleichstarkem Platindraht verwendet, die sich mit Hilfe eines Ösenmaßstabes (nach *Czaplewski*) leicht gleichmäßig herstellen lassen, so sind jedenfalls die Schwankungen des Fassungsvermögens so unbedeutend, daß sie als wesentliche Fehlerquellen nicht in Betracht kommen. Die Genauigkeit des beschriebenen Verfahrens ist oft ausprobiert worden dadurch, daß verschiedene Arbeiter die Wirksamkeit desselben Serums genau austitrierten: fast stets haben die Resultate bis auf Bruchteile eines Milligramms genau übereingestimmt.

Die Röhrchen mit den Serum-Kultur-Aufschwemmungen werden nun für eine bestimmte Zeit in den Brutschrank bei 37° C gesetzt und nach Ablauf dieser Frist untersucht, indem man die Flüssigkeit, welche sich in dem schräg gehaltenen Reagenzglas in dünner Schicht ausbreitet, mit bloßem Auge oder höchstens durch schwache Lupenvergrößerung betrachtet, zweckmäßig von unten nach oben gegen das von der Zimmerdecke reflektierte Tageslicht sehend. Die Zeit, in der die Reaktion vor sich geht, ist nicht für alle Bakterienarten als gleich zu betrachten: bei beweglichen Bakterien tritt sie schneller ein, als bei unbeweglichen Arten. Bei Ruhrbazillen und Meningokokken z. B. beurteilt man den Erfolg der Agglutinationsversuche zweckmäßig erst nach 24stündigem Stehen im Brutschrank, während bei Choleravibrionen bereits nach 1 Stunde der Ausfall der Reaktion entschieden werden kann. Bei unbeweglichen Bakterien kann der Eintritt der Reaktion beschleunigt werden, wenn durch vorsichtiges Hin- und Herbewegen der Aufschwemmungen die Bakterien miteinander in nähere Berührung gebracht werden. Die Reaktion ist dann als positiv anzusehen, wenn sich deutliche Häufchenbildung nachweisen läßt. Nach längerem Stehen sinken die Bakterienklümpchen zu Boden und lassen die über ihnen befindliche Flüssigkeit klar. Bei unbeweglichen Bakterienarten bildet sich nach längerer Zeit auch in den Kontrollröhrchen (s. u.) ein Bodensatz; dieser letztere löst sich jedoch beim Umschütteln wieder zu einer homogenen Aufschwemmung auf und unterscheidet sich dadurch deutlich von demjenigen agglutinierter Bakterienhäufchen, welch letztere auch bei kräftigem Schütteln als solche erhalten bleiben. *Beurteilung.*

Die Prüfung einer größeren Anzahl verschiedener Verdünnungen (Skala) ist deshalb von besonderer Wichtigkeit, weil frische hochwertige Immunsera von Menschen und Tieren in stärkeren Konzentrationen mitunter nicht agglutinierend wirken. Es kann beispielsweise ein Typhusserum, welches einen Titer von 1 : 20000 hat, bei 1 : 20 und 1 : 50 wirkungslos sein. Das Auftreten derartiger „Hemmungszonen“ ist so zu erklären, daß in frischen Seris besondere thermolabile Hemmungskörper auftreten können, die eine stärkere Avidität zu den Bakterienrezeptoren haben, als die Agglutinine. Bei stärkeren Verdünnungen fällt die störende Wirkung dieser Körper fort, weil sie in diesen in größerer Menge nicht mehr vorhanden sind. Die Annahme einiger Autoren, daß es sich um bakteriolytische Wirkungen der starken Serumkonzentrationen handle, welche die Agglutinationswirkungen verhinderten, ist irrig.

Die richtige Agglutination ist ein fortschreitender Prozeß, d. h. die Häufchenbildung nimmt im Verlaufe einer gewissen Zeit an Intensität zu. Ferner ist die Intensität der Agglutination natürlich abhängig von der Serumkonzentration. Man soll sich daher niemals auf die Untersuchung nur einer Serumverdünnung beschränken, sondern soll immer eine zusammenhängende Reihe von Verdünnungen bis zu dem Grenzwert des Serums hin prüfen und man wird dann finden, daß die Häufchenbildung z. B. bei 1 : 50 stärker ist, als bei 1 : 100, und daß die Häufchen dann immer feiner werden, bis sich jenseits der Titergrenze solche überhaupt nicht mehr feststellen lassen.

Die mikroskopische Beurteilung der Agglutinationsreaktion ist für Zwecke der Praxis weniger empfehlenswert, als die makroskopische, da hierbei schon dem subjektiven Urteil des Einzelnen ein größerer

Spielraum bleibt. Sie darf, wenn sie geübt wird, nur mit der schwachen Vergrößerung angestellt werden, der Gebrauch der Ölimmersion ist für diese Zwecke durchaus unstatthaft.

Vorbedingung für beweisende Agglutinationsversuche mit Tierimmunseris ist vor allem die Verwendung eines hochwertigen Serums, das mindestens einen Titer von 1 : 1000 haben soll, d. h. von welchem 1 *mg*, verteilt in 1 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung, genügen soll, um eine Normalöse (= 2 *mg*) 18stündiger Agarkulturmasse zur Agglutination zu bringen.

Kontrollproben. Zum einwandfreien Nachweis einer spezifischen Agglutination durch derartige Sera sind weiterhin gewisse Kontrollproben unerläßlich. Zunächst ist:

1. zu beweisen, daß nicht normales Serum derselben Tierart, von welcher das spezifische Immunserum gewonnen wurde, ebenfalls in höherem Grade auf die zu untersuchende Kultur agglutinierend wirkt. Man nimmt dazu gewöhnlich eine Konzentration des normalen Serums, welche, je nach der Wertigkeit des Immunserums, 10- oder 100fach stärker ist, als die letzte wirksame Verdünnung des letzteren; also bei Verwendung eines Typhus-Kaninchenserums vom Titer 1 : 2000 darf eine Verdünnung 1 : 200 normalen Kaninchenserums nicht agglutinierend wirken, oder z. B. gegenüber einem positiven Ausfall der Reaktion durch 1 : 20000 Cholera-Pferdeserum muß eine 200fache Verdünnung normalen Pferdeserums wirkungslos sein.

2. ist zu zeigen, daß die Verdünnungsflüssigkeit, also die 0·8%ige Kochsalzlösung für die Agglutination indifferent ist. Kulturen, die lange Zeit in Laboratorien immer nur auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet wurden, werden nämlich mitunter schon in physiologischer Kochsalzlösung zusammengeballt, doch hat dieser Vorgang mit der echten Agglutination natürlich nichts zu tun (sogen. Pseudoagglutination);

3. ist schließlich eine Kontrolle anzusetzen, welche beweist, daß das gebrauchte Immunserum auch wirklich spezifische Wirkung hat und eine bekannte Kultur derjenigen Bakterienart, mit welcher es hergestellt wurde, bis zu den vorgeschriebenen Verdünnungen hin typisch agglutiniert.

„Orientierende Agglutinationsprobe." Neben der quantitativen Bestimmung der Agglutinabilität ist noch die sogenannte „orientierende Agglutinationsprobe" zu erwähnen, die dazu dienen soll, auf den mit dem Untersuchungsmaterial beschickten Agarplatten diejenigen isolierten Kolonieen herauszufinden, welche man zur Anlegung von Reinkulturen abzuimpfen hat. Hier wird in je einem Tröpfchen zweier verschiedener, der Titergrenze nicht allzufern liegender Serumverdünnungen mit der Spitze der Platinnadel ein kleiner Bruchteil der isolierten Kolonie gleichmäßig verteilt. Das Agglutinationsphänomen soll hier nach 20 Minuten langem Verweilen im Brutschrank deutlich ausgesprochen sein. Das Urteil wird durch Betrachtung der in einem hohlen Objektträger eingeschlossenen Tröpfchen durch Lupenvergrößerung oder höchstens unter Anwendung einer schwachen Vergrößerung des Mikroskops gefällt. Auch hier sind natürlich die erwähnten Kontrollproben anzustellen. Dieses Verfahren dient in erster Linie zur Orientierung, ein Schluß ist aus ihm nur dann zu ziehen, wenn das Resultat über allem Zweifel erhaben ist. Ein endgültiges Urteil aber darf, namentlich wenn es sich um die Diagnose erster Fälle, z. B.

bei Cholera oder Pest, handelt, erst nach der quantitativen Bestimmung der Agglutinabilität der Reinkultur, die aus dem Rest jener isolierten Kolonie gewonnen wurde, abgegeben werden.

II. Untersuchung mittelst spezifischer Bakteriolysine.

Die Prüfung eines Serums auf spezifisch bakteriolytische Wirkungen geschieht entweder im Tierversuch (nach *Pfeiffer*) oder in vitro nach der von *Ehrlich* und seinen Schülern ausgearbeiteten Methode. Die letztere gibt, wie von vornherein bemerkt sein mag, bei weitem nicht so gleichmäßige Resultate, wie der Tierversuch. Zudem erfordert der bakterizide Reagenzglasversuch peinlichst steriles Arbeiten und eine gewisse Übung, wenn anders gleichmäßige und einwandfreie Resultate erzielt werden sollen.

Pfeifferscher Versuch.

Die Methodik des sogenannten „*Pfeiffer*schen Versuches" ist folgende:

Die Verdünnungen des Serums — nehmen wir als Beispiel ein Cholera-Kaninchenserum mit einem Titer von 1:10000 — werden in analoger Weise, wie es bei den agglutinierenden Seris beschrieben wurde, mit Bouillon hergestellt und in je 1 *ccm* zweier verschiedener, der Titergrenze naheliegender Verdünnungen, also in unserem Falle etwa der Verdünnungen 1:5000 und 1:8000, wird eine Öse (= 2 *mg*) 18stündiger, gut gewachsener Agarkultur gleichmäßig verteilt. Diese beiden Mischungen werden nun je einem Meerschweinchen von zirka 200 *g* Körpergewicht intraperitoneal eingespritzt. Auch hier müssen selbstverständlich Kontrollproben angesetzt werden und zu diesen dienen zwei andere gleichschwere Meerschweinchen. Von ihnen erhält das eine intraperitoneal dieselbe Menge der zu prüfenden Kultur mit einer entsprechend stärkeren Dosis normalen Serums derselben Tierart in der gleichen Flüssigkeitsmenge, also in 1 *ccm* eines etwa 200fach verdünnten normalen Kaninchenserums, während dem vierten Tier 1 Öse der zu prüfenden Kultur, in 1 *ccm* Bouillon aufgeschwemmt, intraperitoneal injiziert wird, um festzustellen, ob die Kultur für Meerschweinchen virulent ist. Bei den ersten beiden Tieren muß die Untersuchung des Peritonealexsudates im hängenden Tropfen nach 20 Minuten, spätestens nach 1 Stunde Körnchenbildung und Auflösung der Bakterien ergeben, während bei den beiden Kontrolltieren eine große Anzahl lebhaft beweglicher und in ihrer Form gut erhaltener Bakterien vorhanden sein muß. Die ersten beiden Tiere bleiben, wenn das Serum spezifische Wirkung hat, am Leben, die Kontrolltiere gehen spätestens nach 24 Stunden zugrunde.

Bakterizider Reagenzglasversuch.

Der bakterizide Reagenzglasversuch wird derart angestellt, daß in einer Reihe von sterilen Reagenzgläsern zu gleichen Mischungen von Bakterienaufschwemmung und frischem komplementhaltigen Normalserum fallende Mengen des zu prüfenden Serums zugesetzt und gleichmäßig vermischt werden. Nachdem die Röhrchen 3 Stunden im Brutschrank bei 37° C gehalten wurden, wird ihr Inhalt zu Agarplatten verarbeitet. Zweckmäßig wird dabei zunächst der Inhalt der Röhrchen in je eine frisch sterilisierte Petrischale ausgegossen und in dieser mit geringen Mengen Agars von 45° durch mehrfaches Schwenken so vermischt, daß er gleichmäßig über die ganze Platte verteilt ist. Ist Er-

starrung eingetreten, so wird eine dünne Schicht sterilen Agars darübergegossen, damit später nicht durch ein Oberflächenwachstum die Beurteilung erschwert wird. Nach 12—18stündiger Bebrütung der fertigen Platten wird eine Zählung bzw. genauere Schätzung der ausgewachsenen Kolonieen vorgenommen und auf diese Weise festgestellt, bis zu welchen Verdünnungen hin das Immunserum eine auffallende Verminderung der eingebrachten Keime bewirkt hat. Die letztere wird aus den Kontrollplatten zu ersehen sein. Sämtliche Röhrchen enthalten demnach die gleichen Flüssigkeitsmengen (2 *ccm*). Die Verdünnungen des Immun- und ebenso des Normalserums werden in derselben Weise, wie es beim Agglutinationsversuch besprochen wurde, mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Als Bakterienaufschwemmung dient entweder eine 5000fache mit Bouillon hergestellte Verdünnung einer 24stündigen Bouillonkultur der betreffenden Bakterienart oder eine 50000fache Bouillonverdünnung von 1 Öse (= 2 *mg*) 18stündiger Agarkulturmasse.

Wenn ein Serum auf Typhus-Bakteriolysine geprüft werden soll, so wird beispielsweise der Versuch sich folgendermaßen gestalten:

Röhrchen	Inhalt	Wann zu Platten gegossen?	Resultat: Zahl der Kolonieen
1	$^1/_2$ *ccm* Bakt.-Aufschw. + $^1/_2$ *ccm* norm. Kan.-Ser. 1:10 + 1 *ccm* Typh.-Ser. 1:10	nach 3 Stunden	∞
2	$^1/_2$ „ „ + $^1/_2$ „ „ + 1 „ „ 1:20		ca. 100000
3	$^1/_2$ „ „ + $^1/_2$ „ „ + 1 „ „ 1:50		„ 100
4	$^1/_2$ „ „ + $^1/_2$ „ „ + 1 „ „ 1:100		∞
5	$^1/_2$ „ „ + $^1/_2$ „ „ + 1 „ „ 1:200		∞
6	$^1/_2$ „ „ + $^1/_2$ „ „ + 1 „ „ 1:500		∞
7	$^1/_2$ „ „ + $^1/_2$ „ „ + 1 „ „ 1:1000		„ 100
8	$^1/_2$ „ „ + $^1/_2$ „ „ + 1 „ „ 1:2000		„ 5000
9	$^1/_2$ „ „ + $^1/_2$ „ „ + 1 „ „ 1:5000		„ 100000
10	$^1/_2$ „ „ + $^1/_2$ „ „ + 1 „ „ 1:10000		∞
Kontr. I	$^1/_2$ *ccm* Bakt.-Aufschw. + $1^1/_2$ *ccm* phys. Kochsalzlösung	sofort!	ca. 10000
II	$^1/_2$ „ „ + $1^1/_2$ „ „	nach drei Stunden!	∞
III	$^1/_2$ „ „ + 1 „ „ + $^1/_2$ *ccm* norm. Kan.-Ser. 1:10		∞

In diesem Beispiel ist durch das geprüfte Immunserum eine spezifisch bakteriolytische Wirkung auf Typhusbazillen bis zur Verdünnung 1:2000 ausgeübt worden. Das Versagen der bakteriziden Fähigkeit bei den Verdünnungen 1:10 und 1:20 ist durch Komplementablenkung (vgl. S. 83) zu erklären.

III. Die Untersuchung mittelst spezifischer Präzipitine

gestaltet sich etwa folgendermaßen: Wenn es sich beispielsweise um einen alten, auf Leinwand angetrockneten Blutrest handelt, von dem festgestellt werden soll, ob er von einem Menschen herrührt oder nicht, so wird derselbe zunächst in geringen Mengen physiologischer Koch-

salzlösung ausgelaugt und die entstehende Lösung klar filtriert, eventuell unter Zuhilfenahme eines *Berkefeld*- oder eines *Silberschmidt*schen Mikrofilters. Alsdann werden von dem durch Vorbehandlung eines Kaninchens mit Menschenblut gewonnenen spezifischen Serum verschiedene Verdünnungen hergestellt und zu denjenigen, von deren Wirksamkeit gegenüber Mencheneiweiß-Lösungen man sich durch entsprechende Vorversuche überzeugt hatte, tropfenweise kleine Mengen des Filtrats in kleinen Reagenzgläsern zugesetzt. An Kontrollproben werden 1. andere Blutlösungen, also z. B. von Rinderblut, Pferdeblut, Kaninchenblut, in denselben Konzentrationen mit Kochsalzlösung verdünnt, mit der verwendeten Antiserumverdünnung vermischt; 2. wird eine entsprechende Antiserumverdünnung ohne Filtratzusatz und 3. eine entsprechende Filtratverdünnung ohne Antiserumzusatz aufgestellt. In sämtlichen Röhrchen muß die gleiche Flüssigkeitsmenge enthalten sein.

Bei der Verwendung hochwertigen Serums äußert sich die spezifische Wirkung in denjenigen Röhrchen, welche das dem Serum homologe Eiweiß enthalten, durch Bildung einer hauchartigen Trübung, die wenige Minuten nach Zusatz des Serums eintritt und allmählich zunimmt. Etwa nach 10 Minuten hat sich dann der Niederschlag deutlich am Boden abgesetzt. Die Reaktion muß bei Zimmertemperatur eintreten und ist nach 20 Minuten als abgeschlossen zu betrachten. Der Inhalt sämtlicher Kontrollröhrchen muß vollkommen klar bleiben.

---

13. VORLESUNG.

Milzbrand (Anthrax).

Geschichtliches.

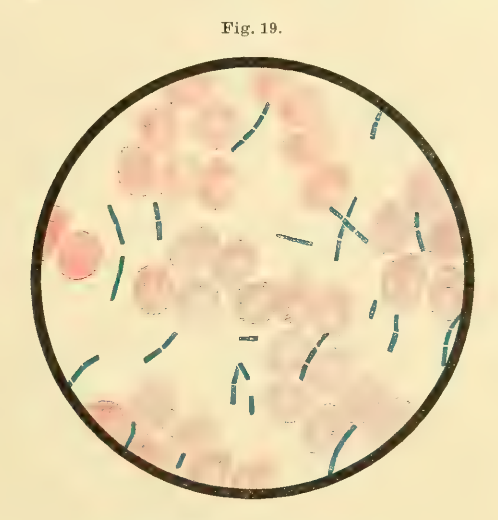
Es liegen Beschreibungen aus sehr alten Zeiten vor, die den Schluß erlauben, daß es schon seit langem Milzbrand gegeben hat. Gerade bei dieser Krankheit ist es aber schwierig, nachträglich aus den Überlieferungen zu entscheiden, ob der Milzbrand als eine Krankheit sui generis erkannt wurde. Sehr fraglich ist es, ob namentlich der Milzbrand bei Tieren immer richtig gedeutet ist, denn gerade bei den Tieren sind die klinischen Zeichen und pathologisch-anatomischen Veränderungen, auf die man doch früher bei der Erkennung von Krankheiten angewiesen war, nicht immer sehr charakteristisch. Der Milzbrand ist aber, daran ist kaum zu zweifeln, nicht nur heutzutage, sondern auch früher vorwiegend eine Krankheit gewisser Tierarten gewesen, welche gelegentlich von kranken Tieren auf den Menschen übertragen werden kann.

Als eine spezifische Infektionskrankheit ist der Anthrax mit Sicherheit erst durch die bakteriologischen Forschungen festgestellt. Man kann sagen, daß die Geschichte der Erforschung der Milzbrandätiologie bis zu einem gewissen Grade auch die Geschichte der modernen ätiologischen Forschung ist, die mit den Arbeiten von *Robert Koch* und *Louis Pasteur* in ihrer ersten Phase den Abschluß erreichte. Es muß deshalb auf das Historische über die Entdeckung des Milzbrandbazillus, an der verschiedene Forscher beteiligt sind, etwas ausführlicher eingegangen werden.

Zuerst sah *Pollender* im Jahre 1849 im Blute von Milzbrandkadavern die Milzbrandbazillen in Form von nicht verästelten, bewegungslosen Körpern. Diese Befunde wurden von *Brauell,* welcher unabhängig von *Pollender* untersuchte, 1857/58 bestätigt. *Brauell* kam durch seine Beobachtungen bereits zu dem Schluß, daß die mikroskopischen Gebilde für Milzbrand spezifisch seien. Die ätiologische Bedeutung der Milzbrandbazillen wurde dann durch die Arbeiten von *Davaine* noch weiter gestützt, der Übertragungsversuche mit Blut, in dem solche Stäbchen enthalten waren, anstellte. Dieser Forscher fand, daß nur das stäbchenhaltige Blut infektiös war. Ein weiterer Schritt vorwärts wurde durch die Arbeiten von *Pasteur* gemacht, dem es gelang, eine Vermehrung der kleinen Stäbchen in Objektträgerkulturen unter dem Mikroskop zu beobachten. *Pasteur* erzielte im geronnenen Blut von Milzbrandkadavern die erste Mikrokultur außerhalb des Tierkörpers.

Aber erst *Robert Koch* war es vorbehalten, durch zielbewußte, für diese Zwecke neu erfundene Methoden, deren wesentlichstes das Prinzip der festen Nährböden war, den endgültigen Beweis für die alleinige ursäch-

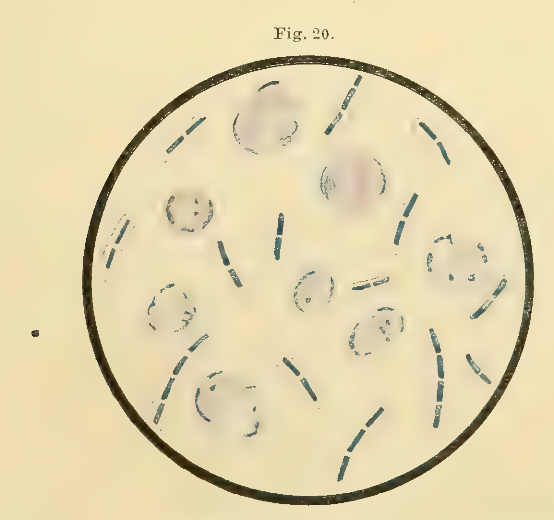
Fig. 19.



Milzbrandbazillen im Blut einer Maus.
Färbung nach *Kühne-Weigert*.

liche Bedeutung jener Bakterien beim Milzbrand zu erbringen. *Koch* züchtete die Milzbrandbazillen auf festen Nährböden in Reinkultur, erzeugte mit den Reinkulturen nach vielen Umzüchtungen dieselbe Krank-

Fig. 20.



Kapselbildung des Milzbrandbazillus. Ausstrich aus der Milz einer Maus.
Färbung nach *Räbiger*.

heit bei Tieren wieder und wies nach, daß es sich um spezifische Bakterien handelte, deren Entwicklungskreislauf er aufdeckte, indem er die Sporenbildung und -auskeimung erkannte und die Bedingungen der

Sporulation experimentell ermittelte. Damit war die Ätiologie des Milzbrandes auf einen sicheren Boden gestellt und zugleich die Epidemiologie und Verbreitung geklärt.

Der Milzbrandbazillus. Morphologie. Der Milzbrandbazillus stellt ein Stäbchen von 5—10 μ Länge und 1—2 μ Breite dar. In ungefärbtem Zustande zeigt er sich als unbewegliches, mäßig stark lichtbrechendes Gebilde. In gefärbten Präparaten sind die morphologischen Details besser zu erkennen. Man sieht unter dem Mikroskop, daß die Bazillen scharfe Ecken haben und da, wo sie Fäden bilden, zwischen je zwei Gliedern eine Lücke lassen (Fig. 20). Da die Enden im Vergleich zu den mittleren Teilen der Bakterien häufig noch leicht verdickt sind, so entstehen in den aus mehreren Einzelbakterien zusammengesetzten Fäden sog. „Bambusformen" (s. Fig. 22). Eine Kapsel bilden die Milzbrandbazillen nur im Tierkörper. Die Darstellung der Kapsel gelingt oft schon mit einfachem Methylenblau, meistens aber, namentlich bei Benutzung sehr virulenten Milzbrandes, muß man besondere Färbemethoden anwenden, um sie sichtbar zu machen (Fig. 20). Derartige Methoden sind z. B. von *Johne* und *Räbiger* angegeben (s. Anhang). Bei der *Gram*schen Färbung behalten die Milzbrandbazillen die ursprüngliche Farbe, doch sind die Bakterienleiber bei Benutzung dieser Methode keineswegs immer gleichmäßig färbbar. Die Bildung von langen Fäden, sei es im Tierkörper, sei es in festen Kulturen, ist als ein Degenerationszeichen aufzufassen. Virulente Kulturen bilden auf zusagenden Nährböden innerhalb der ersten 24 Stunden nie größere Fäden.

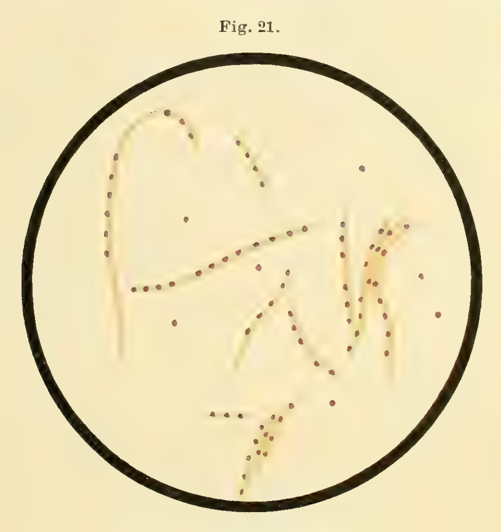
Biologie. Wenn die Milzbrandbazillen auch fakultativ anaërob wachsen, so findet eine ausgiebige Vermehrung doch nur bei Sauerstoffzutritt statt. Die Temperaturgrenzen des Wachstums liegen zwischen 15 und 23° C. Der Milzbrandbazillus ist nicht sehr anspruchsvoll in bezug auf Nährsubstrate, er wächst fast auf allen gebräuchlichen Nährmedien, falls sie nur eine schwach oder mittelschwach alkalische Reaktion haben. In Bouillon und anderen flüssigen Substraten bildet er auf der Oberfläche eine Haut, während die flockigen Anhäufungen der Bazillen zu Boden sinken, so daß die übrige Flüssigkeit meistens klar bleibt. Jedoch kann auch eine allgemeine Trübung der Bouillon- oder Peptonlösung neben der Häutchenbildung eintreten.

In Gelatine ist das Wachstum ein sehr charakteristisches. Unter mäßiger Verflüssigung des Nährbodens, die durch ein besonderes Ferment bewirkt wird, werden lockere Kolonieen gebildet. Von einem kompakteren, leicht weißlichen Zentrum gehen Ausläufer in die verflüssigte Gelatine. Bei Betrachtung der Kolonieen mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops hat man den Eindruck einer Löwenmähne.* Im Klatschpräparat sieht man, wie die einzelnen Locken aus Bakterienfäden bestehen, die, von dem Zentrum der Kolonie ausgehend, in einem Bogen nach demselben wieder zurückkehren. Nicht bei allen Milzbrandstämmen ist das Wachstum der Gelatinekolonieen ein so typisches, wie es eben geschildert ist. Die Struktur der Kolonieen kann auch knäuelartig sein mit wenig aufgelockertem Rand. In anderen Fällen sind die Ausläufer am Rande der Kolonieen fadenartig. In Gelatine ist die Sporenbildung eine geringe, hauptsächlich der geringen Temperatur wegen, bei welcher das Wachstum erfolgt.

Agarkolonieen sehen den Gelatinekolonieen makroskopisch und mikroskopisch in ihrer Struktur ziemlich ähnlich. Dasselbe gilt für die Kolonieen

auf Blutserum, welches durch das Wachstum der Milzbrandbazillen in geringem Grade peptonisiert wird. Auf schräg erstarrtem Agar, Kartoffeln und Blutserum bildet der Milzbrandbazillus einen leicht weißlichen,

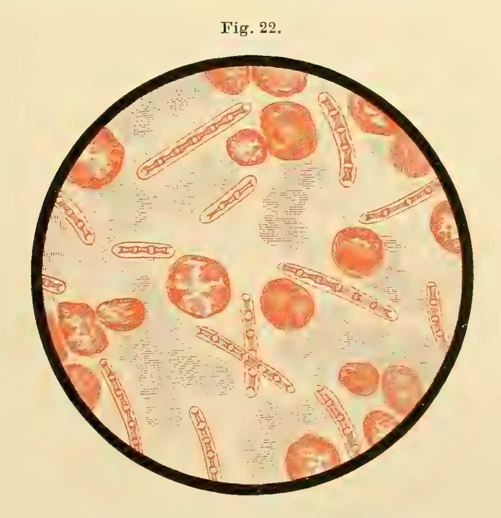
Fig. 21.



Sporen des Milzbrandbazillus.
Färbung nach *Klein.*

trockenen Rasen. Milch wird anfangs in Gerinnung gebracht, später aber wieder homogen durch Peptonisierung. Auf allen Nährböden bilden die Milzbrandbazillen Säuren und wirken reduzierend.

Fig. 22.



Milzsaft-Ausstrich von einer Maus, die mit abgeschwächter Milzbrandkultur infiziert war.
Alkohol-Fixierung. Färbung mit Fuchsin.

Sporenbildung.

Die Sporenbildung der Milzbrandbazillen erfolgt so, daß in jedem Bazillus nur eine Spore entsteht (Fig. 21). Die Milzbrandsporen sind eiförmige Gebilde, die außerordentlich stark lichtbrechend erscheinen. Sie sind

sehr schwer färbbar, am besten nach dem *Klein*schen Verfahren (s. Anhang). Die Bildung kommt dadurch zustande, daß sporogene Granula in den Bakterien entstehen und verschmelzen. Es handelt sich um endogene, und zwar mittelständige Sporen. Nach der erfolgten Bildung der Sporen geht der umgebende Bazillus innerhalb kurzer Zeit durch Zerfall zugrunde. Die Sporulation der Milzbrandbazillen ist an gewisse Bedingungen und Verhältnisse geknüpft: 1. Sie erfolgt nur bei Temperaturen, die zwischen 16 und 43° C liegen. Das Optimum der Temperatur für die Sporenbildung liegt bei ca. 30° C; 2. im lebenden Tierkörper werden keine Sporen gebildet; 3. Sporenbildung erfolgt nur bei Sauerstoffanwesenheit. Deshalb können auch in Kadavern keine Sporen entstehen, denn mit dem Momente des Todes wird jeder freie Sauerstoff aus den Gewebsflüssigkeiten und dem Blute, in denen die Milzbrandbazillen enthalten sind, von den Gewebszellen absorbiert und auch während der bald nach dem Tode einsetzenden Fäulnis und Verwesung liegen hauptsächlich anaërobe Verhältnisse vor. Erst wenn die Eröffnung eines Kadavers erfolgt, kann in den nunmehr der freien Luft zugänglichen Gewebsteilen Sporenbildung eintreten; 4. in Kulturen muß der Nährboden zusagend sein.

In Kulturen erfolgt die Sporenbildung, sobald der Höhepunkt der Entwicklung derselben überschritten ist, d. h., sobald ungünstigere Verhältnisse bezüglich der Vermehrungsfähigkeit der Bazillen eingetreten sind. Es kann überhaupt als ein allgemeines Gesetz für die Sporenbildung der Bakterien gelten, daß bei Auftreten von Schädlichkeiten die Bildung der Dauerformen erfolgt, welche diesen Schädlichkeiten besser widerstehen können. Es liegt also der Sporenbildung ein teleologisches, der Arterhaltung dienendes Moment zugrunde. Aus den Sporen gehen, falls die Bedingungen für ein Auswachsen wieder gegeben sind, z. B. bei Übertragung des sporenhaltigen Materials auf empfängliche Tiere oder auf zusagende Nährböden, wieder Bazillen hervor. Die Spore quillt, wie man unter dem Mikroskop beobachten kann, und wächst in der Längenrichtung. Schließlich platzt die Membran der Spore, um den darin gebildeten Bazillus austreten zu lassen.

Asporogene Kulturen.

Es gibt auch Milzbrandkulturen, welche keine Sporen bilden. Diese Tatsache wurde zuerst von *Lehmann* an einer Kultur, die längere Zeit nur auf Gelatine gezüchtet war, festgestellt. Die Frage, auf welche Weise sich sporenlose Kulturen künstlich herstellen lassen, wurde dann von verschiedenen Forschern experimentell studiert. Es gelang *Behring,* durch länger dauernde Züchtung der Milzbrandbazillen auf Nährböden, denen Salzsäure, Natronlauge, Rosolsäure, Safranin, Malachitgrün usw. zugesetzt war, asporogene Kulturen zu erzielen. *Roux* erreichte das gleiche durch Züchtung auf Nährböden mit geringem Phenolzusatz und andere Forscher durch Kultivierung der Milzbrandbazillen bei Temperaturen zwischen 40 und 41° C. Der Verlust der Fähigkeit, Sporen zu bilden, ist — darin sind sich wohl alle Autoren einig — als ein Degenerationszeichen aufzufassen. Vielfach, doch keineswegs immer, haben asporogene Kulturen auch eine andere sonst für Milzbrandbazillen charakteristische Eigenschaft, nämlich die Tierpathogenität, verloren oder doch zu einem erheblichen Grade eingebüßt. Recht charakteristisch für die abgeschwächten Milzbrandkulturen ist die Erscheinung, daß sie im Tierkörper lange Fäden bilden (Fig. 22).

Resistenz.

Während die vegetativen, d. h. die Stäbchenformen der Milzbrandbazillen gegen Schädigungen verschiedenster Art, Erwärmung, chemische Eingriffe, Sonnenlicht usw., nicht erheblich resistenter sind, als die meisten nicht sporenhaltigen Bakterien überhaupt, besitzen die Sporen eine außerordentlich große Widerstandsfähigkeit. Aus diesem Grunde werden Milzbrandsporen vielfach zu den Prüfungen von Desinfektionsmitteln und Desinfektionsapparaten benutzt (vgl. S. 39). Man stellt sich eine Aufschwemmung von sporenhaltiger Milzbrandkultur her und legt in diese Seidenfäden ein. Die so mit den Sporen imprägnierten Fäden werden an der Luft rasch getrocknet und können nun, möglichst vor Feuchtigkeit und Licht geschützt, lange in unverändertem Zustande aufbewahrt werden. Bei allen Versuchen mit Milzbrandsporen muß man allerdings im Auge behalten, daß die Sporen verschiedener Milzbrandstämme nicht immer die gleiche Resistenz chemischen Mitteln oder dem strömenden Dampf gegenüber besitzen, worauf zuerst *v. Esmarch* hingewiesen hat. So gibt es z. B. solche, welche nur 2—3 Tage, andrerseits aber auch solche, die bis zu 40 Tagen in einer 5%igen Phenollösung auskeimungsfähig bleiben. Ähnliche Unterschiede zeigen sich in der Resistenz gegenüber strömendem Dampf. Einige Sporen widerstehen dem strömenden Dampf nur 15 Minuten, andere bis zu mehreren Stunden. Auch dem Sublimat gegenüber verhalten sich die Sporen verschiedener Milzbrandstämme in ähnlicher Weise ungleichmäßig. Wenn man vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit verschiedener Desinfektionsmittel anstellt, so ist bei Benutzung von Milzbrandsporen als Vergleichswert stets die Angabe notwendig, wie lange sich die zu den Versuchen herangezogenen Sporen in einer 1‰igen Sublimatlösung oder 5%igen Phenollösung entwicklungsfähig erhalten haben.

Die vegetativen Formen der Milzbrandbakterien werden nicht nur durch die genannten Chemikalien, durch Austrocknung und Licht, im Gegensatz zu den Sporen in verhältnismäßig kurzer Zeit abgetötet, sondern gehen auch beim Konkurrenzkampf mit anderen Mikroorganismen ziemlich rasch zugrunde. Auch die Stoffwechselprodukte verschiedener Bakterien, z. B. ein in Pyocyaneuskulturen enthaltenes Ferment, die Pyocyanase, wirkt stark schädigend auf sie ein. Im Tierkörper sollen Streptokokken, Staphylokokken und andere Bakterien eine gewisse antagonistische Wirkung haben. Völlig unbekannt ist die Natur der die vegetativen Formen der Bazillen in vitro schädigenden Stoffe, die im normalen Serum verschiedener Tierarten vorhanden sind. Am stärksten wirksam erweist sich Kaninchenserum. Mischt man das Serum dieser Tierart mit Milzbrandbakterien, so sterben die letzteren, wie sich durch Kulturverfahren zeigen läßt, ab. Bei vielen Exemplaren lassen sich unter dem Mikroskop direkt Formveränderung, Quellung, Austritt von Protoplasma aus der Hülle, die sog. Plasmolyse, und ähnliche Zerfallsvorgänge nachweisen.

Tierpathogenität.

Wenn wir nun die Tierpathogenität der Milzbrandbakterien betrachten, so ist es zweckmäßig, eine Trennung zwischen den Tierarten vorzunehmen, bei welchen Milzbrand als spontane Infektionskrankheit vorzukommen pflegt, und denjenigen Tieren, welche im allgemeinen nur nach experimenteller Infektion erkranken. Während man Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten eigentlich nur infolge der absichtlichen Infektion als Versuchstiere an Milzbrand erkranken und sterben sieht,

werden Pferde, Rinder, Schafe, Büffel, verschiedene Antilopen- und Wildarten sehr häufig spontan von Anthrax befallen. Kaltblüter und Vögel, sowie Hunde und Schweine sind refraktär.

Was zunächst den Verlauf der Infektion nach künstlicher Einverleibung virulenten Materials betrifft, so stellen sich bei der subkutanen Impfung lokale Veränderungen an der Impfstelle ein. Es entsteht ein Infiltrat, das sich häufig über größere Teile, namentlich der Bauchhaut, zu erstrecken pflegt. Die Allgemeinerscheinungen infolge der Impfung sind bei kleinen Versuchstieren ziemlich geringe. Meerschweinchen, Mäuse und Kaninchen weisen bis kurz vor dem Tode häufig nur geringe Krankheitssymptome auf. Erst in den letzten Lebensstunden, wenn die Bakterien anfangen, das Blut zu überschwemmen, verfallen sie ziemlich schnell. Bei der Obduktion findet sich an der Impfstelle und in ihrer Umgebung ein sulzig-hämorrhagisches Ödem, in welchem massenhaft Bakterien enthalten sind. Die Milz pflegt stark vergrößert, von dunkelroter Farbe, weich und brüchig zu sein. Die Nieren sind dunkelrot und stark mit Blut überfüllt. In allen Organen und im Blute finden sich die charakteristischen Stäbchen in großer Menge. Je virulenter der Infektionsstoff ist, desto rascher ist der Krankheitsverlauf und desto geringer pflegen im allgemeinen die lokalen Veränderungen an und in der Nähe der Impfstelle zu sein, während bei der Verwendung weniger virulenten Materials der Krankheitsverlauf ein langsamerer ist. Ähnlich gestaltet sich meist auch bei größeren Tieren der Verlauf der experimentellen Impfkrankheit. Eine sehr wichtige Tatsache ist bei kleinen wie bei großen Tieren und nicht nur bei der experimentellen Infektion, sondern auch bei Spontanerkrankung festzustellen, daß nämlich die Bakterien zu Beginn der Krankheit im Blut sich nicht vermehren. Das Blut ist zunächst lediglich Vehikel für die von der Eingangspforte auf dem Wege der Lymphbahn vorgedrungenen Milzbrandbazillen. In den Lymphräumen der Organe und in den Endarterien bleiben die Bazillen liegen. Erst in späteren Stadien der Krankheit, wenn der Kampf zwischen infiziertem Organismus und eingedrungenen Infektionserregern zuungunsten des ersteren entschieden ist, wenn also das Ende des an Milzbrand erkrankten Individuums besiegelt ist, kommt es zu einer Vermehrung der Milzbrandbazillen im Blute selbst.

Wenngleich sich bei kleineren Laboratoriumstieren, die experimentell infiziert werden, Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen, als Folge der Impfung fast ausnahmslos eine vermehrte Ansiedlung der Milzbrandbazillen an der Impfstelle mit lokalen Veränderungen an derselben (primäre Lokalisation) feststellen läßt, so haben doch die Untersuchungen von *Schimmelbusch* ergeben, daß vereinzelte Milzbrandbazillen bei experimenteller Infektion, bei der die Menge der eingeführten Keime immer eine ziemlich große ist, außerordentlich rasch von der Impfstelle in die inneren Organe verschleppt und dort deponiert werden. *Schimmelbusch* impfte weiße Mäuse mit virulentem Milzbrand am Schwanz und konnte selbst dann den Tod der Tiere nicht mehr aufhalten, wenn er 5—10 Minuten später zwischen der Impfstelle und dem Körper den Schwanz durchtrennte. In den wenigen Minuten waren Milzbrandbazillen bereits durch den Lymphstrom weiter verschleppt. Es erfolgte dann der Tod der Tiere, ohne daß es zu einer Vermehrung an dem lokalen Herd der primären Eingangspforte kommen konnte.

Die Ausscheidung der Milzbrandbazillen bei milzbrandkranken Tieren kann durch den Urin, die Fäces oder das Sputum erfolgen. Das Übertreten der Bazillen aus der Blutbahn in die Exkrete und Sekrete ist dadurch zu erklären, daß kapillare Blutungen, sei es auch nur ganz geringfügige, stattgefunden haben. In den Extravasaten vermehren sich die Milzbrandbakterien und wuchern von dort weiter durch das Gewebe. Für die Verbreitung der Krankheit unter den Tieren sind besonders der Urin und die Fäces von großer Bedeutung. Auch bei Milzbrandfällen des Menschen können diese Sekrete gelegentlich die Krankheitserreger enthalten.

Wesen der Milzbrandinfektion.

Bis in die neueste Zeit hat die Frage die Forscher beschäftigt, wodurch bei der Milzbrandinfektion der Tod der Tiere eigentlich erfolgt. Während man in der ersten Zeit nach Entdeckung der Milzbrandbazillen annahm, daß der Tod auf rein mechanischem Wege durch Verlegung des Kapillarsystems mit Bazillen bedingt werde, hat man später mit Recht darauf hingewiesen, daß sich auf diese Weise eine befriedigende Erklärung für die bei manchen Tierarten und auch beim Menschen auftretenden Allgemeinerscheinungen und den Tod nicht geben lasse. Denn namentlich beim Menschen sind oft schwere Allgemeinerscheinungen, hohes Fieber usw., auch dann vorhanden, wenn der Milzbrandinfektionsprozeß ein rein lokaler ist und bleibt, z. B. beim Karbunkel. Wenn es demnach außerordentlich wahrscheinlich sein muß, daß die spezifisch krankmachende und zum Tode führende Wirkung der Anthraxinfektion an spezifische Giftstoffe der Milzbrandbazillen gebunden ist, so ist es doch bisher nicht gelungen, diese Giftstoffe innerhalb des Tierkörpers oder außerhalb desselben durch irgend eines der Verfahren nachzuweisen, die bei vielen anderen Bakterien zu positiven Ergebnissen geführt haben. Die Frage, ob das Milzbrandgift ein sezerniertes Toxin oder ein Endotoxin ist, muß eine offene bleiben. Auffallend ist jedenfalls, wie wenig giftig die Leibessubstanz der Milzbrandbazillen für Tiere ist. Von abgetöteten Agarkulturen der Anthraxbazillen kann man größeren und kleineren Tieren erhebliche Mengen ohne Schädigung selbst intravenös einverleiben.

Es braucht kaum darauf hingewiesen zu werden, daß nicht alle Individuen einer Tierart gleich empfänglich für die Milzbrandinfektion sind und auch die Resistenz eines und desselben Individuums gegenüber dem Milzbrand zeitlich gewissen Schwankungen unterliegen kann. Durch Hungern, durch Ermüdung, durch Abkühlung des Körpers, durch allgemeine schädigende Einflüsse, z. B. Füttern von Phloridzin, läßt sich die Empfänglichkeit gewisser Tierarten, die sonst ziemlich resistent sind, z. B. von weißen Ratten, für die Milzbrandinfektion erheblich steigern. Umgekehrt kann durch allgemeine resistenzerhöhende Mittel, geringe Mengen abgetöteter Bakterienkulturen, Einverleibung von Substanzen, welche eine allgemeine Leukozytose hervorrufen usw., eine gewisse Steigerung der Widerstandsfähigkeit bei empfänglichen Tierarten, z. B. Mäusen und Meerschweinchen, hervorgebracht werden.

Virulenz der Erreger.

Wie die Resistenz der einzelnen Individuen einer Tierart verschieden sein kann, so sind andrerseits bei allen Versuchen mit Milzbrandbazillen Schwankungen in der Virulenz der Milzbrandkulturen in Rechnung zu ziehen. Milzbrandkulturen schwächen sich bei Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden häufig ohne besonderes Zutun von selbst ab. Wenn sie auf nicht zusagenden Nährböden gewachsen sind, büßen sie

ihre Virulenz vorübergehend ein, um sie auf geeigneten Nährböden alsbald wieder zu gewinnen. Die Virulenz der Kulturen läßt sich am besten dadurch erhalten, daß man die Sporen rasch an Seidenfäden antrocknet und, vor Luft und Licht geschützt, aufbewahrt.

Nachdem die Tatsache, daß sich Milzbrandkulturen spontan abschwächen, festgestellt war, hat man systematisch nach Methoden der künstlichen Virulenzverminderung gesucht. Ein verbreitetes, zuerst von *Pasteur* angewandtes Verfahren, Anthrax abzuschwächen, besteht darin, die Kulturen während längerer Zeit bei Temperaturen von 42—43° C zu züchten. *Roux* suchte durch Züchtungen der Milzbrandbazillen auf Nährböden, welchen Desinfizientien in geringer Menge zugesetzt waren, eine Herabminderung der Infektiosität herbeizuführen. Auch durch Passagen der Bazillen im Körper unempfänglicher Tiere, z. B. im Froschkörper, läßt sich ihre Virulenz herabmindern. Erst dann kann man künstlich abgeschwächte Kulturen zu Versuchen in der Praxis benutzen, wenn die geringe Infektiosität eine dauernde Eigenschaft der Kulturen geworden ist. Zur Prüfung der Virulenz abgeschwächter Milzbrandkulturen dienen vergleichende Prüfungen an Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen. Es läßt sich eine Skala aufstellen, an der man die Virulenz einer Kultur bestimmen kann. Wenn man die Virulenz eines Milzbrandstammes allmählich schädigt, so verliert er bei subkutaner Einverleibung zuerst die Infektiosität für Kaninchen. Im weiteren Verlaufe der Abschwächung geht auch die Meerschweinchenpathogenität zugrunde, erst nach sehr lange dauernden Abschwächungsverfahren aber gelingt es, den Milzbrandbazillen auch ihre Infektiosität für Mäuse zu nehmen. Je nachdem nun eine Kultur alle drei Tierarten tötet oder beispielsweise nur Meerschweinchen und Mäuse, nicht dagegen Kaninchen usw., verfügt man über einen ziemlich genauen, auch praktisch brauchbaren Maßstab für die Virulenz einer Kultur.

Milzbrand des Menschen.

Der Milzbrand tritt beim Menschen in drei Formen auf, die am einfachsten nach der primären Lokalisation der Eintrittspforte getrennt werden. Beim Hautmilzbrand dringen die Milzbrandbakterien von der äußeren Haut, meist an Stellen, wo kleine Risse, Kratzwunden oder Verletzungen stattgefunden haben, ein. Die Prädilektionsstellen sind die Unterarme, Hände und das Gesicht, denn in der Mehrzahl der Fälle kommt der Hautmilzbrand bei Personen vor, welche infolge ihres Berufes als Schlächter, Abdecker usw. mit milzbrandgefallenen Tieren zu tun haben und sich bei der Verarbeitung von Milzbrandkadavern direkt an kleinen Wunden (Hände, Arme) oder indirekt durch Kratzen mit infizierten Händen (Gesicht) das Virus einimpfen. Diese Form der Krankheit wird als Pustula maligna bezeichnet. Sie hat im Anfang oft große Ähnlichkeit mit einem gewöhnlichen Furunkel, in anderen Fällen erheben sich auf der geröteten und entzündeten Haut mehrere kleine Bläschen mit anfangs serösem, später eitrig-blutigem Inhalt. Die klinische Diagnose ist in diesen Anfangsstadien, welche die beigegebene Abbildung (Fig. 23) darstellt, oft recht schwierig. Bald aber stellen sich schwere gangränöse Prozesse in der Umgebung der primären Pustel ein und oft erfolgt der Tod infolge Allgemeininfektion. In der Mehrzahl der Fälle bleibt allerdings die Infektion lokalisiert und geht in Heilung über. Das ist besonders dann der Fall, wenn frühzeitig ausgiebige Inzisionen gemacht worden. An Lungenmilzbrand erkranken Personen, bei welchen die Milzbrandsporen durch Ein-

atmung in die Lunge gelangt sind. Die Erkrankung ist ziemlich selten und wird heutzutage eigentlich nur bei solchen Leuten beobachtet,

Fig. 23.



Pustula maligna.
(Aus *Jakobis* Atlas der Hautkrankheiten.)

welche mit dem Sortieren von Lumpen, Fellen und Tierhäuten zu tun haben oder in Roßhaarspinnereien tätig sind. Die genannten

Materialien sind häufig, wenn sie von milzbrandinfizierten Tieren stammen, mit den Sporen des Anthraxbazillus behaftet. Neuerdings wird dem Vorkommen dieser gefährlichen Gewerbekrankheit durch gesetzliche Maßnahmen, in welchen die Desinfektion der Rohmaterialien verlangt wird, entgegengearbeitet. Der Lungenmilzbrand, auch Hadernkrankheit genannt, verläuft unter dem Bilde einer schweren atypischen Pneumonie mit unregelmäßigem Fieber und kann mit Sicherheit nur durch die bakteriologische Untersuchung des Sputums erkannt werden. Die Krankheit kann sich über Wochen hinziehen, führt aber fast stets zum Tode. Zum Darmmilzbrand kommt es dann, wenn Fleisch von Milzbrandkadavern in ungekochtem Zustande genossen wird. Meist findet sich die primäre Lokalisation des Infektionsstoffes im Dünndarm. Der Darmmilzbrand des Menschen stellt gleichfalls eine recht seltene Erkrankung vor und ist außerordentlich schwer diagnostizierbar. Die klinischen Erscheinungen sind die einer schweren, mit Fieber verlaufenden infektiösen Enteritis, bei der blutige Stühle entleert werden. Die Krankheit ist stets von Beginn an schwer und fast stets tödlich. Nur durch die bakteriologische Untersuchung der Fäces ist die Diagnose mit Sicherheit zu erbringen.

Spontanerkrankungen der Tiere.

Bei den größeren Tieren kommen durch Spontaninfektion, sei es von der Haut, sei es von der Schleimhaut des Respirations- oder Digestionstraktus ausgehend, die gleichen Formen vor. Der Verlauf ist bei den empfänglichen Tierarten weit häufiger tödlich, als beim Menschen. Der Milzbrand ist eben in erster Linie eine Tierkrankheit. Bei dem Weidevieh, das den Hauptprozentsatz zum Milzbrand liefert, herrscht der Darmmilzbrand bei weitem vor. Der Hautmilzbrand geht besonders oft von Verletzungen der unteren Extremitäten aus, doch kann auch durch stechende Insekten eine Überimpfung des Infektionsstoffes erfolgen. Primärer Lungenmilzbrand ist bei Tieren wohl die am seltensten vorkommende Erkrankungsform.

Obduktionsbefund.

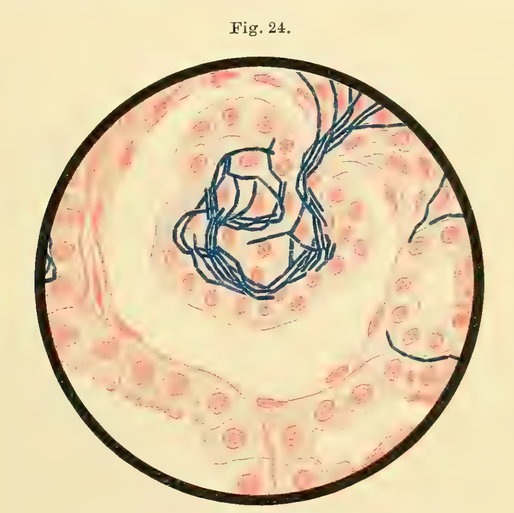
Auf die mikroskopischen Befunde und pathologisch-anatomischen Veränderungen in den einzelnen Organen kann hier nicht des näheren eingegangen werden, doch sei bemerkt, daß sie, abgesehen von den Gewebsveränderungen an der primären Invasionspforte, im allgemeinen recht geringfügig sind. Wenn eine starke Vermehrung der Milzbrandbakterien sub finem vitae stattgefunden hatte, was keineswegs immer der Fall ist, so sieht man in Organschnitten die kleinsten Blutgefäße und Kapillaren, namentlich der Milz, Nieren und Leber, von Bazillen geradezu vollgestopft (Fig. 24). An makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen findet sich bei Milzbrandkadavern vor allen Dingen eine stark vergrößerte Milz. Das Organ ist brüchig, sehr blutreich und sieht meist schwarzrot aus. Je nach der Lokalisation finden sich Blutungen und ein sulzig-hämorrhagisches Exsudat in der Nähe der primären Lokalisation bei Hautmilzbrand im Unterhautzellgewebe und der Haut, bei Darmmilzbrand an der Primärinfektion im Darm, bei Lungenmilzbrand in der pneumonisch infiltrierten Lunge. Kleinere Blutextravasate, in denen besonders starke Vermehrung der Milzbrandbakterien sub finem vitae statthat, sind in den inneren Organen häufig.

Diagnose.

Die Diagnose auf Milzbrand läßt sich mit Sicherheit mittelst der bakteriologischen Untersuchungsmethoden stellen. Bei Untersuchungen frischen Materials, welches vom Menschen oder Tier stammt, mag es nun während des Lebens oder nach dem Tode entnommen sein, kann unter Umständen schon das mikroskopische Präparat die Diagnose er-

möglichen. Weit häufiger aber wird es notwendig sein, mittelst des Kulturverfahrens und des Tierversuches die Diagnose zu erhärten, namentlich dann, wenn in dem Untersuchungsmaterial die Milzbrandkeime spärlich oder gemischt mit zahlreichen anderen Bakterien vorhanden sind. Bei der Untersuchung von älteren Tierkadavern ist es nicht ratsam, allein auf Grund des mikroskopischen Präparates eine Diagnose abzugeben, denn eine ganze Anzahl Fäulnisbakterien weist im mikroskopischen Bilde eine große Ähnlichkeit mit den Milzbrandbakterien auf. Auch die Kapselfärbung kann über diese Schwierigkeiten nicht immer hinweghelfen, weil auch saprophytische Bakterien Kapseln aufweisen können, welche denen des Bacillus anthracis ähnlich sind. In vielen Fällen ist es nicht möglich, mit dem Material gleich an Ort und Stelle die diagnostisch nötigen Untersuchungen anzustellen. Dann empfiehlt es

Fig. 24.



Milzbrandbazillen in einem Nierenschnitt.
Färbung nach *Gram*.

sich, Gewebssaft oder Blut, an sterilen Seidenfäden oder Glasschälchen angetrocknet, in das Laboratorium mitzunehmen, um hier Kultur- und Tierversuche auszuführen. Es werden Agar-Oberflächenplatten beschickt und Gelatineplatten gegossen. Als Versuchstiere kommen Mäuse und Meerschweinchen in Frage, auf welche das verdächtige Material direkt, und zwar in das Subkutangewebe verimpft wird. Auf diese Weise wird der Nachweis von Milzbrandbakterien in Tier- und Menschenmaterial, wenn sie auch nur in geringer Menge in virulentem Zustande vorhanden sind, fast stets gelingen. Dagegen ist das Auffinden von Milzbrandbakterien in Erde und Bodenproben oder in stark mit Fäulnisbakterien durchsetztem Material häufig außerordentlich schwierig oder überhaupt nicht möglich, weil bei den Versuchstieren andere in dem Material vorhandene pathogene Bakterien, z. B. die Erreger des malignen Ödems oder des Tetanus, rascher sich vermehren oder zum Tode führen, als die Milzbrandbazillen.

Epidemiologie.

Die vielfach und schon seit langer Zeit gemachte Beobachtung, daß der Anthrax die Eigentümlichkeit hat, an bestimmten Örtlichkeiten,

namentlich auf bestimmten Weideplätzen, sich einzunisten und jahraus jahrein Tiere, die an bestimmten Stellen ihr Futter suchen, zu infizieren, hat zur Aufstellung von ganz bestimmten Theorieen über das Zustandekommen solcher Erkrankungen geführt.

In früheren Zeiten neigten viele Forscher der Theorie *Pasteurs* zu, der annahm, daß Sporen aus den beerdigten Anthraxkadavern von Regenwürmern an die Oberfläche gebracht würden und so zur Infektion der oberflächlichen Bodenschichten führten. Man hat diese Theorie unter der Wucht der von *Koch* über die Bedingungen der Sporenbildung gemachten Entdeckungen fallen lassen müssen. In den tiefen Erdschichten kann wegen Mangels an Sauerstoff und infolge der niedrigen Temperatur, die stets weniger als 14° C beträgt, keine Sporenbildung stattfinden. Auch hat sich nicht nachweisen lassen, daß Regenwürmer Milzbrandsporen aufnehmen und auf weitere Strecken innerhalb des Erdreichs verschleppen können. Es kann jetzt wohl als allgemein anerkannte Tatsache gelten, daß die Entstehung von milzbrandverseuchten Weiden auf die Ausstreuung von Anthraxkeimen durch die kranken Tiere während der Krankheit oder nach dem Tode zurückzuführen ist. Mit dem Harn und namentlich mit den Fäces gehen bei milzbrandkranken Rindern, Pferden und Schafen Anthraxbakterien ab. Dieselben finden im Mist und in oberflächlichen Erdschichten die Bedingungen zur Sporulation und wir wissen, daß die Sporen gegen äußere Einflüsse, wie Eintrocknung und Belichtung, sehr widerstandsfähig sind, sich daher lange halten. Auch bei den Anthraxkadavern fließt aus der Nase, dem Maul und dem After sehr häufig mit Blut gemischte Flüssigkeit, die Milzbrandbakterien enthält, aus und so führen in gleicher Weise wie die kranken Tiere auch die Kadaver eine Verseuchung der Weiden herbei. Die neueren Untersuchungen haben außerdem ergeben, daß ganz leichte Erkrankungen an Anthrax viel häufiger vorkommen, als man früher annahm. Auch bei diesen leichten Fällen kann eine Ausstreuung von Infektionsstoffen durch die genannten Ex- und Sekrete erfolgen. Die Infektion der Tiere, welche auf solchen Weiden grasen, erfolgt dann mit dem Futter und führt, wie das auch die Erfahrung zeigt, in der Mehrzahl der Fälle zur Entstehung von Darmmilzbrand. Neben enzootischen sporadischen Milzbranderkrankungen kommen Epizootien unter Pferden, Rindern und Schafen vor, die jahreszeitliche Schwankungen aufweisen. In Deutschland und Europa häufen sich die Epizootien, sobald das Vieh auf die Weide getrieben wird.

Prophylaxe. Die Prophylaxe der Krankheit muß sich vor allen Dingen gegen den Milzbrand der Tiere richten. Je weniger Anthrax bei Tieren vorkommt, desto seltener werden auch die Erkrankungen des Menschen sein. Die Bekämpfung der Seuche bei Tieren hat verschiedene Punkte zu berücksichtigen, die aber alle auf eine möglichst vollkommene Vernichtung oder Unschädlichmachung des Infektionsstoffes gerichtet sein müssen. Kranke Tiere sind abzusondern und eventuell zu töten. Diese Maßregel ist in Deutschland durchführbar, weil Anthrax zu den meldepflichtigen Tierseuchen gehört. Die Kadaver sind zu verbrennen oder 1 *m* tief zu vergraben. Daneben muß man für eine sehr strenge Desinfektion der Stallräume und aller Gegenstände sorgen, welche man als infiziert zu betrachten hat. Es wird aber vielfach trotz der Befolgung dieser Vorschriften unmöglich sein,

infizierte Ställe oder gar Weiden wieder seuchenfrei zu machen, weil man mit Anthraxsporen zu rechnen hat, welche so außerordentlich lange haltbar und so resistent gegen Desinfektionsmittel sind. Will man Tiere an infizierten Örtlichkeiten (Ställen und Weiden) vor Milzbrand schützen, so ist es notwendig, sie aktiv zu immunisieren entweder mit der *Pasteur*schen oder der noch wirksameren *Sobernheim*schen Methode. Die Impfung muß jedes Jahr wiederholt werden. Die Prophylaxe des Milzbrandes beim Menschen hat sich vor allen Dingen auf die Sterilisierung der in den obengenannten Gewerbebetrieben verarbeiteten Rohmaterialien zu richten, die erfahrungsgemäß zur Übertragung des Anthraxbazillus auf den Menschen Veranlassung geben. Tierfelle, Roßhaare, Lumpen sind, ehe sie zur gewerblichen Verarbeitung kommen, unter allen Umständen im strömenden Dampf mehrere Stunden zu desinfizieren; namentlich gilt dies für Häute und Felle, die aus dem Auslande importiert werden oder aber von solchen Tieren stammen, die gefallen sind. Tierärzte, welche Obduktionen bei Milzbrandkadavern und milzbrandverdächtigen Tieren vornehmen, müssen jede Verletzung peinlichst vermeiden oder sich durch Gummihandschuhe schützen. Schlächter Abdecker und Gerber sind zu ermahnen, daß sie auch bei geringfügigen Verletzungen die betreffenden Hautstellen mit einem undurchlässigen Verband schützen.

Immunität.

Verschiedene Tier-Arten und -Rassen sind von Natur unempfänglich gegen Milzbrand. Allerdings ist die Immunität bei allen diesen Tieren keine absolute, denn nach Injektion genügender Mengen hochvirulenten Materials gehen bei geeigneter Infektionsweise auch die sehr refraktären Tiere unter Umständen ein. Von den Kaltblütern und Vögeln, welche am meisten refraktär sind, bis zu den höchstempfänglichen Mäusen läßt sich eine Stufenleiter der einzelnen Tierarten aufstellen mit graduell abnehmender Empfänglichkeit. Gerade beim Milzbrand sind besonders eingehende und zahlreiche Untersuchungen über die Ursache und das Wesen der natürlichen Immunität angestellt. Aber trotz des eifrigen Studiums vieler Forscher bewegen wir uns bezüglich der Ursachen der angeborenen Milzbrandimmunität auf einem ebenso hypothetischen Boden, wie bezüglich unserer Kenntnisse über natürliche Immunität bei den meisten anderen Infektionskrankheiten. Etwas besser sind wir über das Wesen der erworbenen Milzbrandimmunität unterrichtet, welche durch das Überstehen einer spontanen Infektion erworben werden kann oder aber künstlich sich hervorrufen läßt. Mit abgetöteten Kulturen oder den Stoffwechselprodukten der Milzbrandbazillen ist man nicht imstande, eine echte Immunität hervorzurufen. Das ging schon aus den ersten Versuchen von *Toussaint* hervor. *Toussaint* versuchte, Tiere mit Milzbrandblut zu immunisieren, welches eine Stunde auf 55° C erwärmt war. Häufig wurden mit dieser Methode positive Erfolge erzielt, und zwar dann, wenn die in dem Blut enthaltenen Milzbrandbakterien nicht abgetötet, sondern nur in ihrer Lebensfähigkeit geschwächt waren. Sobald indessen alle Bakterien getötet waren, trat auch keine Immunität als Folge der Impfung auf. Wir wissen jetzt, daß die scheinbar erfolgreichen Immunisierungen, welche durch Einverleibung abgetöteter Bakterien erzielt sind, vielleicht nur auf Resistenzwirkungen zurückzuführen sind. *Pasteur* hat das große Verdienst, als erster die bereits mitgeteilte Ursache richtig erkannt zu haben, weshalb die Versuche nach der eben beschriebenen Methode bald

gelangen, bald fehlschlugen, und auf Grund dieser Erkenntnis durch seine systematischen Untersuchungen die prinzipiell wichtige Frage der Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen experimentell begründet zu haben. Er konnte den Nachweis erbringen, daß man hochempfängliche Tiere durch mehrmalige Vorbehandlung mit abgeschwächten Kulturen gegen die experimentelle Infektion ebenso wie gegen die natürliche Ansteckung mit hochvirulenten Anthraxbazillen immunisieren kann.

Schutzimpfung. Das Verfahren *Pasteurs* war das folgende. Zunächst wurde den Tieren das Vaccin I einverleibt. Dieses bestand aus Milzbrandkulturen, welche längere Zeit bei 42—43° C gezüchtet waren, und besaß einen solchen Abschwächungsgrad, daß es nur Mäuse, nicht dagegen Meerschweinchen und Kaninchen tötete. Zehn Tage später wurde den Tieren das Vaccin II injiziert, welches eine weniger abgeschwächte Milzbrandkultur enthielt, die wohl Mäuse und Meerschweinchen, dagegen nicht Kaninchen zu töten vermochte. Der Impfstoff besteht aus Sporen, welche an Fäden angetrocknet sind und in eine kleine Hauttasche eingeführt werden. Das *Pasteur*sche Verfahren ist aktives Immunisierungsverfahren, denn die Tiere machen infolge der Impfung eine leichte Milzbranderkrankung durch. Der Impfschutz tritt nicht sogleich ein, sondern erst ungefähr vom achten Tage nach der Impfung ab. Er entwickelt sich langsam, erreicht eine gewisse Höhe und verschwindet dann wieder; nach einem Jahre ist er im allgemeinen wieder abgeklungen. Das Verfahren ist an Schafen, Rindern und Pferden in vielen Ländern in größtem Umfange durchgeführt worden. Allerdings ist der Impfstoff in seiner Virulenz nie so ganz gleichmäßig herzustellen und infolgedessen sind oft recht erhebliche Impfverluste zu verzeichnen gewesen, die bis 1% betragen können. Auch ist die zweimalige Impfung für ein Verfahren, das im großen angewandt werden soll, nicht gerade sehr zweckdienlich, weil es mit großen Kosten verbunden ist. Doch sind die Erfolge im allgemeinen gute. Der Milzbrand ist da, wo systematisch nach *Pasteurs* Verfahren immunisiert ist, sehr eingeschränkt, namentlich bei Rindern und Pferden.

Theoretisch außerordentlich interessant ist die Tatsache, daß es mit Hilfe des *Pasteur*schen Verfahrens wohl gelingt, die genannten größeren Tiere zu immunisieren, nicht aber mit einer auch nur annähernd so großen Sicherheit die kleinen Laboratoriumstiere. Meerschweinchen und Mäuse sind nur außerordentlich schwer gegen Milzbrand zu immunisieren. Man benutzt zur Vorbehandlung dieser Tiere am besten asporogene Kulturen von sehr starker Abschwächung, geht dann außerordentlich vorsichtig mit vielmaligen Injektionen vor, um schließlich das Vaccin I und dann nach mehrmaligen Injektionen das Vaccin II anzuwenden. Auch dann gelingt es keineswegs, jedes Tier zu immunisieren. Die Verhältnisse liegen hier genau so wie bei der Immunisierung von Meerschweinchen, Ratten und Mäusen mit abgeschwächten oder abgetöteten Pestkulturen.

Auch mit virulenten Kulturen hat man versucht, größere Tiere, namentlich Rinder, zu immunisieren. Gegen die subkutane Injektion von minimalsten Mengen virulenter Kultur sind manche Rinder nämlich verhältnismäßig unempfänglich; sie machen eine lokale, mit Fieber einhergehende Erkrankung durch, aber das Verfahren ist doch gefährlich, weil manche Tiere nach der Impfung an malignem Milzbrand erkranken und dann zur Verbreitung virulenter Milzbrandkeime Veranlassung geben können.

Passive Immunität.

Im Serum von Tieren, welche nicht nur durch eine einmalige Injektion immunisiert, sondern nach Herstellung der „Grundimmunität“ einem systematischen Immunisierungsverfahren unterworfen sind, treten spezifische Stoffe auf. *Sklavo* und *Marchoux* waren die ersten, welche Schutzstoffe im Milzbrandserum exakt durch Tierversuche nachwiesen. *Sobernheim* hat durch verbesserte Methoden ein Serum gewonnen, welches noch wirksamer ist als das von den genannten Autoren hergestellte. Es werden Rindern zunächst abgeschwächte Kulturen mit Milzbrandserum injiziert, dann abgeschwächte Kulturen allein, und nach mehrmaligen Injektionen derselben in steigenden Dosen wird zu virulenten Kulturen zunächst in kleineren, dann in größeren Mengen übergegangen. Das Serum hat einen ausgesprochenen Schutzwert nicht nur gegen die subkutane Infektion, sondern auch gegen Fütterungsmilzbrand.

Die Wertbestimmung des Serums macht bisher noch große Schwierigkeiten. Weder an Ratten, noch Meerschweinchen, noch Kaninchen erzielt man einigermaßen praktisch brauchbare Titerbestimmungen; neuerdings sollen bessere Resultate an Hammeln erhalten sein. Die hauptsächlichste praktische Verwendung erfährt das Milzbrandserum bei der kombinierten Immunisierung, welche der Simultanmethode bei Rinderpest und Schweinerotlauf nachgebildet ist. Es wird eine kleine Menge leicht abgeschwächter Milzbrandkultur auf der einen Körperseite, Milzbrandserum auf der anderen Körperseite eingespritzt. Eine einmalige Injektion genügt, um den Impflingen eine Immunität zu verleihen, welche länger schützt, als die mittelst des *Pasteur*schen Verfahrens erzielte. Diese von *Sobernheim* in die Praxis eingeführte Methode ist in großem Umfange in den verschiedensten von Milzbrand heimgesuchten Distrikten mit unbestrittenem Erfolge ausgeführt worden. Die Impfverluste sind bei mehr als 200.000 in Südamerika geimpften Rindern außerordentlich gering, 0·1‰, gewesen.

So sicher festgestellt die praktische Brauchbarkeit des Milzbrandserums für Zwecke dieser kombinierten Immunisierung ist, so wenig wissen wir bis jetzt, worauf die Wirksamkeit desselben beruht. Wenn es auch wahrscheinlich ist, daß antibakterielle Stoffe die spezifische Wirkung des Serums bedingen, so lassen sich doch solche weder im Reagenzglase, noch im Tierkörper nachweisen. Auch die Agglutination oder die Anregung phagozytärer Prozesse kann für die Erklärung der Wirkungsweise nicht herangezogen werden. Die Klärung dieser Frage muß weiteren Forschungen überlassen bleiben.

Serumtherapie.

Auch therapeutische Effekte werden dem Milzbrandserum zugesprochen. Es dürfte für die Behandlung der milzbrandkranken Menschen mit Erfolg verwertbar und seine prophylaktische Anwendung besonders dann angezeigt sein, wenn es gilt, den Ausbruch der Krankheit, z. B. nach einer Verletzung bei der Obduktion eines Milzbrandkadavers, zu verhüten.

14. VORLESUNG.

Cholera asiatica.

Geschichtliches.

Das eigentliche Heimatsland der asiatischen Cholera ist das Gangesdelta. Dort hat aller Wahrscheinlichkeit nach die Seuche auch schon vor Jahrtausenden endemisch geherrscht und von hier aus ist es wohl schon in frühen Jahrhunderten zu Choleraepidemieen in Asien gekommen, so zu vereinzelten Ausbrüchen in Indien während des 16., 17. und 18. Jahrhunderts.

Pandemische Ausbreitung gewann die Cholera aber zuerst im Anfang des 19. Jahrhunderts. Im Jahre 1817 überzog sie ganz Indien und überschritt alsbald die Grenzen ihres Heimatslandes, um allmählich fast die ganze bewohnte Erdoberfläche heimzuzuchen. Der erste große Seuchenzug, der unzählbare Opfer forderte, erlosch im Jahre 1823. Seitdem ist es wiederholt zu Cholerapandemieen gekommen, welche stets ihren Ausgangspunkt vom Gangesdelta nahmen und den großen Verkehrsstraßen folgten. 1826—1837 sehen wir alle fünf Erdteile ergriffen, alsdann folgt nach 9jährigem Intervall die Pandemie von 1846—1862, die Europa, Asien, Afrika und Amerika heimsuchte. Der vierte Seuchenzug fällt in die Jahre 1864—1875, der fünfte in die Jahre 1883—1896. Diese letztere Pandemie erreichte wie bei früheren Epidemieen über Ägypten, Kleinasien und Rußland auch Deutschland, wo die Cholera im Jahre 1892 mit dem gewaltigen Choleraausbruch in Hamburg einsetzte und bis 1894 hier und dort in Erscheinung trat.

Vor wenigen Jahren hat die Cholera vom Orient aus einen neuen Zug nach dem Okzident zu angetreten. Seit Anfang 1902 ist sie trotz aller Vorsichtsmaßregeln von Indien aus, nachdem sie nach Mekka und Jeddah verschleppt war, bis Ägypten vorgedrungen und hat hier mehr als 40000 Opfer gefordert. Anfang 1903 hat sie sich in Syrien und Palästina, später in Kleinasien und am Schwarzen Meer gezeigt und war 1904, den großen Karawanenstraßen von Samarkand folgend, nach der unteren Wolga über Baku vorgedrungen. Von dort wurde ihr Infektionsstoff in Rußland 1904/1905 verbreitet und im August 1905 in das Weichselgebiet auf deutschen Boden gebracht.

Die Cholerapandemieen (nach *Hirsch* und *Haeser*).

Laufende Nr.	nach *Hirsch*		Laufende Nr.	nach *Haeser*		Ausbreitungsbezirk
	Jahreszahl	Zeitdauer		Jahreszahl	Zeitdauer	
1	1817—23	6	1 *a*	1816—23	7	Asien, Afrika
2	1826—37	11	1 *b*	1826—37	11	Asien, Afrika, Europa, Amerika, Australien
3	1846—62	17	2	1840—50	10	} Asien, Afrika, Europa, Amerika
			3	1852—60	8	
4	1864—75	12	4	1863—73	10	Asien, Afrika, Europa, Amerika
Spätere Pandemieen:						
5	1883—96	13	—	—	—	Asien, Afrika, Europa
6	1902—?	—	—	—	—	Asien, Afrika (Ägypten) Europa

Daß die asiatische Cholera durch ein infektiöses Agens hervorgerufen wird, hatte schon *Griesinger* auf Grund seiner epidemiologischen Studien richtig erkannt. Er betonte bereits, daß die Seuche in allen Epidemieen und in allen Zonen stets dieselbe eigentümliche Gestalt hatte und daß ihr deshalb eine spezifische Ursache zugrunde liegen müsse, die, von äußeren Bedingungen unabhängig, einer aktiven und passiven Verbreitung fähig sei. Diese spezifische Ursache aufzufinden gelang *Robert Koch* im Jahre 1883. Zuerst in Ägypten, dann in Indien stellte er fest, daß die Cholera eine Darmkrankheit ist, deren Erreger, kommaförmig gebogene Bazillen, sich im Inhalt und in den Wandungen des Dünndarmes finden. In mehrmonatlicher fruchtbarer Arbeit legte er die Choleraätiologie durch umfangreiche bakteriologische Untersuchungen an Choleraleichen und Cholerakranken, sowie durch zahlreiche Kontrolluntersuchungen bei Gesunden oder an anderen Krankheiten Leidenden klar, er studierte ferner die biologischen Eigenschaften der entdeckten Erreger und konnte sie durch die von ihm geschaffenen Untersuchungsmethoden auch im Wasser eines indischen Tanks nachweisen, durch dessen Genuß nachweislich eine große Anzahl Menschen an Cholera erkrankt war.

Kochs Entdeckung wurde bei allen späteren Epidemieen voll und ganz bestätigt. Auf ihnen baute sich später das noch ausführlicher zu besprechende Cholerabekämpfungssystem auf, durch welches wir heute imstande sind, die Verbreitung der Seuche zu verhindern und innerhalb kurzer Zeit den Infektionsstoff auszurotten. Auch die Auffindung wirksamer Schutzimpfungsverfahren, die ebenso wie die Vervollkommnung der Choleradiagnostik den rastlosen Forschungen auf dem Gebiete der Choleraimmunität zu danken, ist nur möglich gewesen dadurch, daß *R. Kochs* grundlegende Studien die Erreger der Cholera uns kennen und züchten gelehrt haben.

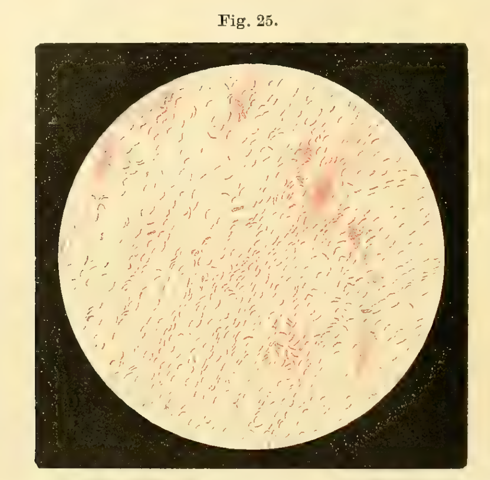
Der Choleravibrio. Morphologie.

Der Choleravibrio ist ein kurzes, leicht gekrümmtes Stäbchen von durchschnittlich etwa 1·5 μ Länge und 0·4 μ Breite. Die im Deckglaspräparat vorwiegende Kommaform könnte zu der Annahme berechtigen, daß der einzelne Vibrio ein nur in einer Ebene gekrümmtes Stäbchen

sei; dem ist aber nicht so, vielmehr stellt das Einzelindividuum einen Teil einer Schraubenwindung dar. Die Form der Vibrionen in Deckglasausstrichpräparaten erscheint durch die mannigfache Lagerung, die die Einzelvibrionen zueinander einnehmen, verschieden. Man sieht Halbkreisformen, ◡, (- und)-Formen. Übrigens trifft man unter den einzelnen Cholerastämmen in bezug auf die Morphologie auffallende Unterschiede, was die Länge, die Dicke und den Krümmungsgrad der Vibrionen betrifft. Manche Stämme weisen Formen auf, die so kurz und plump sind, daß sie als ovoide Stäbchen imponieren. Alte Laboratoriumsstämme, die lange Zeit nur auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet werden, können die gebogene Form der Vibrionen ganz vermissen lassen, sie stellen lange, schlanke Stäbchen dar.

Wenn man aus Bouillonkulturen, die mehrere Tage lang bei 37° gezüchtet wurden, Deckglaspräparate anfertigt, so sieht man, daß die

Fig. 25.



Ausstrichpräparat aus einer Schleimflocke einer Choleradejektion.

Vibrionen vielfach zu langen, entweder schraubenförmigen oder aber fast geradegestreckten Fäden ausgewachsen sind. Man spricht dann von Spirillenformen. Auch trifft man dicke, gequollene Exemplare an, die sich schlecht färben lassen und beim Zerfall der Fäden mitunter den Eindruck von Sporen erwecken können. Diese Formen sind als Degenerations- oder Involutionsformen aufzufassen. Sie treten auch von vornherein auf Nährböden auf, die dem Choleraerreger wenig zusagen, so z. B. auf den mit Chemikalien versetzten Nährmedien.

Biologie. Sporen bildet der Choleravibrio nicht. Die früher als Arthrosporen beschriebenen Gebilde waren keine echten Sporen im Sinne der Biologie, sondern Involutionsformen. Mit der Annahme einer Dauerform würde auch nicht die geringe Widerstandsfähigkeit zusammenpassen, welche die solche Gebilde enthaltenden Cholerakulturen sowohl Desinfektionsmitteln gegenüber, wie auch gegen Austrocknung und Hitze besitzen.

Der Choleravibrio ist sehr lebhaft beweglich. Bei der Untersuchung eines hängenden Tropfens, in welchem frische Vibrionen in einer zusagenden Nährflüssigkeit verteilt sind, sieht man dieselben mit großer Geschwindigkeit durch das Gesichtsfeld schießen. *R. Koch* hat die Art

der Bewegung sehr treffend mit derjenigen eines Mückenschwarmes verglichen. Ihre Eigenbewegung verdanken die Choleravibrionen einer einzigen langen, endständigen Geißel, die sich mit Hilfe der gebräuchlichen Geißelfärbungsmethoden leicht darstellen läßt.

Der Choleravibrio färbt sich leicht und intensiv mit allen basischen Anilinfarben. Besonders empfehlenswert für Deckglaspräparate ist eine mit der 10fachen Menge destillierten Wassers verdünnte Karbolfuchsinlösung. Der *Gram*schen Färbung gegenüber verhält sich der Choleravibrio negativ. Bei Anwendung der Geißelfärbungsmethoden erscheinen die Vibrionen bedeutend dicker, als in den mit gewöhnlichen Farbflüssigkeiten behandelten Präparaten, weil infolge der vorhergegangenen Beizung auch die Hüllen der Bakterienleiber mitgefärbt werden. In Schnitten ist die Färbung der Choleravibrionen nicht leicht. Am besten eignet sich hierzu die Anwendung alkalischer Methylenblaulösung mit nachfolgender Differenzierung in Wasser, das mit einer Spur Essigsäure versetzt ist. Auch die *Pfeiffer*sche Universal-Schnittfärbungsmethode gibt oft gute Bilder. In Schnitten weisen die Choleravibrionen die oben als charakteristisch beschriebene Form und Krümmung nicht auf, sie zeigen hier vielmehr, namentlich der auftretenden Spindelformen wegen, eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Rotzbazillus.

Der Choleravibrio gedeiht auf allen gebräuchlichen Nährböden. Vorbedingung ist allerdings, daß die Reaktion derselben eine stark alkalische ist. Vergleichende Untersuchungen haben ergeben, daß ein Alkalizusatz von 3 *ccm* einer 10⁰/₀igen Natronlauge auf 100 *ccm* des lackmusneutralen Nährbodens am geeignetsten ist.

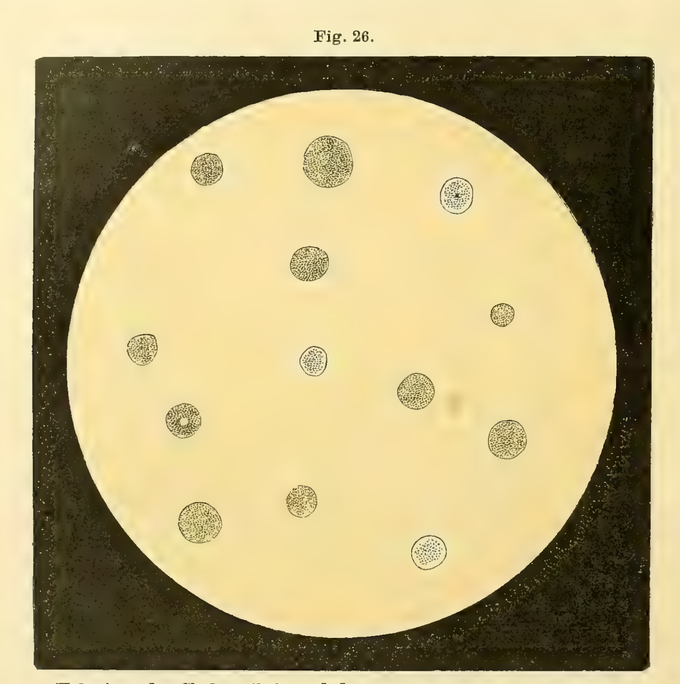
Der Choleravibrio ist ein strenger Aërobier, bei Sauerstoffabschluß gedeiht er nicht. Das Wachstumsoptimum liegt bei etwa 35—36° C, Temperaturen über 38° schädigen bereits das Wachstum.

Auf Gelatine erscheinen die Oberflächenkolonieen nach 24stündigem Wachstum bei 22° C als feinste, dem bloßen Auge eben sichtbare, helle Pünktchen. Bei Betrachtung mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops fallen sie durch ihr starkes Lichtbrechungsvermögen auf, ihre Oberfläche ist fein granuliert und erweckt den Eindruck, als ob die Kolonie mit feinsten Glassplitterchen bestreut wäre. Ältere Kolonieen nehmen eine mehr gelbliche Farbe an, ihr Rand ist unregelmäßig. Infolge der Verflüssigung der Gelatine, welche durch ein beim Wachstum des Choleravibrio gebildetes Ferment bewirkt wird, sinkt die Kolonie allmählich ein. Lange im Laboratorium auf künstlichem Nährboden fortgezüchtete Kulturen wachsen atypisch. Sie verlieren die Fähigkeit, die Gelatine zu verflüssigen, bilden bräunliche Kolonieen mit schlingenförmig nach den Seiten vordringenden Fäden und weichen auch sonst von dem als typisch geltenden Verhalten derart ab, daß selbst der Geübte die Kultur als Cholerakultur nicht zu erkennen vermag. Aber auch frische, aus Cholerastühlen oder aus der Choleraleiche gezüchtete Kulturen können auf Gelatine zwei verschiedene Typen von Kolonieen aufweisen, nämlich neben den hellen, lichtbrechenden auch dunklere, grobgranulierte, die sich bei weiterer Untersuchung ebenfalls als echte Cholerakolonieen erweisen und bei Übertragung auf neue Gelatineplatten wiederum in jenen zwei verschiedenen Typen auftreten (Fig. 27). Wenngleich das Wachstum des Choleravibrio auf Gelatine als ein wohl charakterisiertes angesehen werden kann, so haben doch die Gelatineplatten ihre früher fast ausschlaggebende

Bedeutung für die bakteriologische Choleradiagnose eingebüßt, denn wir wissen jetzt, daß auch choleraähnliche Vibrionen genau das gleiche Verhalten zeigen können. Es stehen uns jetzt, dank den Errungenschaften der Immunitätslehre, sicherere Differenzierungsmittel in den Immunitätsreaktionen, die wir später zu besprechen haben, zur Verfügung.

Auf der Agarplatte erscheinen die Cholerakolonieen als blasse, flache Scheiben, die bei durchfallendem Lichte eigenartig opaleszierend aussehen. Sie haben diese Eigenschaft ebenfalls mit den Kolonieen anderer Vibrionenarten gemein, sind aber von dem Geübten mit Leichtigkeit von den Colikolonieen, die bei der Untersuchung von Fäces in erster Linie differentialdiagnostisch in Betracht kommen, zu unterscheiden. Die Agarplatte ist als Ergänzung des Peptonverfahrens das wichtigste kulturelle

Fig. 26.



Kolonieen des Choleravibrio und des Bact. coli comm. auf Gelatine.

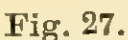
Hilfsmittel in der heutigen Choleradiagnostik; durch welche Mittel die Cholerakolonieen als solche identifiziert werden, wird später zu besprechen sein.

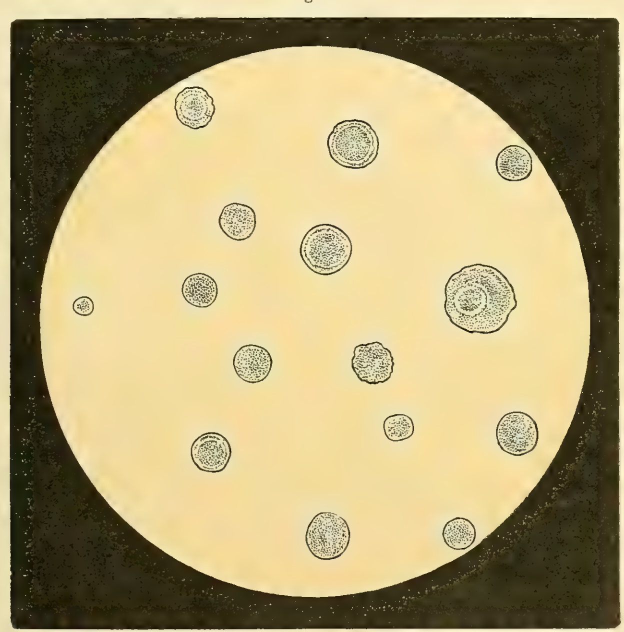
Auf Kartoffeln wächst der Choleravibrio als graubrauner, fadenziehender Belag. Milch wird durch das Wachstum nicht verändert. Erstarrtes Blutserum wird ebenso wie die Gelatine durch das peptonisierende Ferment des Choleravibrio verflüssigt.

In stark alkalischer Bouillon ist das Wachstum ein sehr üppiges, der Nährboden wird dabei getrübt und es bildet sich nach 24 Stunden ein feines transparentes Häutchen, das bei längerem Wachstum an Dicke zunimmt und bei Berührung des Röhrchens leicht zu Boden sinkt.

Als besonders zusagendes Nährsubstrat ist die 1%ige Peptonlösung zu nennen. In ihr vermehren sich die Vibrionen außerordentlich schnell

und sammeln sich vermöge ihrer Eigenbewegung und infolge ihres Sauerstoffbedürfnisses an der Oberfläche der Flüssigkeit an. Das Peptonwasser ist ein elektiver Nährboden für alle Vibrionenarten, d. h. die Vibrionen vermehren sich in ihm wesentlich schneller als andere Bakterien. Namentlich an der Oberfläche ist eine Reinkultur der Vibrionen selbst dann meist vorhanden, wenn in dem Gemisch nur sehr wenige Vibrionen neben zahlreichen anderen Bakterienarten vorhanden waren. Das Peptonwasser wird daher in erster Linie dann angewendet, wenn es sich darum handelt, aus einem verdächtigen Material spärliche Vibrionen zur Anreicherung zu bringen. Auch im Peptonwasser wächst der Choleravibrio, ebenso wie in Bouillon unter Trübung der Flüssigkeit und unter Häutchenbildung.


Fig. 27.



Gelatineplatte, beschickt mit Reinkultur von Choleravibrionen. Verschiedene Typen der Kolonieen.

Cholerarotreaktion.

Bei Zusatz von geringen Mengen konzentrierter, chemisch reiner Schwefelsäure oder Salzsäure zu Bouillon- oder Peptonwasserkulturen des Choleravibrio tritt eine burgunderweinrote Färbung der Flüssigkeit ein. Diese unter dem Namen der „Cholerarotreaktion“ bekannte Erscheinung kommt dadurch zustande, daß Nitrosoindol gebildet wird. Der Choleravibrio bildet nämlich Indol und reduziert außerdem die in den Nährmedien enthaltenen Nitrate zu Nitriten. Bei Zusatz der Säure verbindet sich das Natrium der Nitrite mit der Schwefel- oder Salzsäure, während salpetrige Säure frei wird, und diese bildet mit dem Indol das rote Nitrosoindol. Die Cholerarotreaktion spielte früher eine bedeutende Rolle in der Diagnostik. Seitdem wir aber choleraähnliche Vibrionen kennen gelernt haben, die ebenfalls diese Reaktion geben, kommt ihr nur insofern eine Bedeutung zu, als der negative Ausfall beweist, daß

eine verdächtige Kultur keine Cholerakultur ist. Es muß allerdings daneben immer gezeigt werden, daß in einer mit denselben Präparaten hergestellten Nährflüssigkeit eine einwandfreie Test-Cholerakultur die Reaktion gibt.

Resistenz. Gegen hohe Temperaturen sind die Choleravibrionen wenig widerstandsfähig. Einstündige Erwärmung auf 56° tödet sie sicher ab, ebenso 5 Minuten dauernde Erwärmung auf 80°. Siedehitze zerstört sie augenblicklich. Niedere Temperaturen dagegen werden besser vertragen. In Eis halten sich die Cholerabakterien 4 Tage lang lebend und infektionsfähig. Sonnenlicht und Austrocknung vermögen sehr schnell, etwa im Verlauf 1 Stunde, die Choleraerreger zu vernichten. Auch gegenüber Chemikalien ist ihre Resistenz eine nur sehr geringe. Von den gebräuchlichsten Desinfektionsmitteln tötet z. B. Sublimat selbst in Verdünnungen von 1 : 2—3000000 Cholerakeime in 5—10 Minuten ab, 1%iges Phenol in 5 Minuten, Salzsäure und Schwefelsäure vernichten sie bei 10000facher Verdünnung in wenigen Sekunden.

In destilliertem Wasser hält sich der Choleravibrio höchstens 24 Stunden lang lebensfähig, in Leitungswasser mehrere Tage, in dem an Nährstoffen reichen Wasser der Flüsse und Seen dagegen bis zu mehreren Wochen, unter besonders günstigen Umständen vielleicht sogar monatelang. Fäulnis und Zersetzung sind Faktoren, welche die Cholerabakterien rasch ihrer Vernichtung entgegenführen. Sie werden von Fäulnisbakterien sehr schnell überwuchert. In faulenden Fäces und in Kanaljauche sterben sie meist schon nach 24—30 Stunden ab. Allerdings können sich, wenn Reaktion, Temperatur und Sauerstoffzufuhr besonders günstig sind, Cholerabakterien bis zu mehreren Wochen an der Oberfläche von Dejekten, in der Wäsche von Cholerakranken und auf infiziertem Boden lebensfähig erhalten, aber im allgemeinen gehen sie außerhalb des menschlichen Körpers innerhalb weniger Tage zugrunde.

Auf Nahrungs- und Genußmitteln schwankt die Resistenz der Choleravibrionen je nach der Reaktion, der Temperatur und der Feuchtigkeit. Im allgemeinen wird eine Übertragung durch derartige Vehikel nur selten in Betracht kommen.

Toxinbildung. Lösliche Toxine sezerniert der Choleravibrio nicht. Vielmehr sind die Giftstoffe eng mit der Bakterienzelle verbunden und in dieser selbst enthalten („Endotoxine"). Erst beim Zerfall des Zelleibes wird das Gift frei. Die Richtigkeit dieser Behauptung wird dadurch bewiesen, daß die Filtrate junger Cholerabouillonkulturen, die keine Bakterienleiber enthalten, auch in großen Dosen im Tierexperiment ungiftig sind. Wenn die Filtrate älterer Kulturen, die wochen- oder sogar monatelang gewachsen sind, ausgesprochene Giftwirkungen entfalten, so liegt dies daran, daß in derartigen Kulturen bereits zahllose Bakterien zugrunde gegangen und ausgelaugt sind. Die Angaben verschiedener Autoren, daß ihnen die Darstellung löslicher Choleratoxine, die analog dem Diphtherietoxin von den Vibrionen sezerniert würden, geglückt ist, konnten nicht bestätigt werden.

Tierpathogenität. Daß Tiere unter natürlichen Verhältnissen spontan an Cholera erkranken können, ist bisher nicht erwiesen. Es gelingt ohne besondere Maßnahmen selbst mit den größten Gaben hochvirulenten Materials nicht, durch Verfütterung bei Tieren eine Darmcholera hervorzurufen.

Nur bei jungen Kaninchen und Meerschweinchen kann man ein der menschlichen Cholera ähnliches Krankheitsbild hervorrufen, wenn man den Tieren entweder direkt das infektiöse Material in den Dünndarm injiziert oder aber nach dem Vorgang *R. Kochs* nach Abstumpfung der Salzsäure des Magens durch Sodalösung und nach Ruhigstellung der Darmperistaltik durch intraperitoneale Injektion von Opiumtinktur mit der Schlundsonde einführt. Die Tiere gehen dann nach etwa 24—36 Stunden unter Kollapserscheinungen zugrunde und zeigen bei der Sektion folgendes Bild: der Dünndarm ist stark gerötet und enthält reichliche, mit Epithelfetzen untermischte farblose Flüssigkeit. Auch der sonst dicke Contenta enthaltende Dickdarm ist mit dünnflüssigen Massen gefüllt. Das mikroskopische Präparat zeigt Kommabazillen fast in Reinkultur. Fertigt man Schnitte durch die Darmwand an, so sieht man, daß das Epithel abgestoßen ist und daß die Vibrionen tief in die *Lieberkühn*schen Drüsen und bis in die Submucosa vorgedrungen sind.

Analoge Zustände lassen sich erzielen, wenn man jungen Kaninchen lebende Choleravibrionen in die Ohrvene injiziert. Auch hier gehen die Tiere unter einem Krankheitsbilde zugrunde, das dem Stadium algidum der menschlichen Cholera sehr ähnlich ist, und bieten den oben beschriebenen Darmbefund. Ferner gelingt es, wenn auch nicht regelmäßig, durch Verfütterung bei ganz jungen Kaninchen Darmcholera zu erzeugen, wenn man ihnen entweder mit Cholerakultur infiziertes, vorher alkalisch gemachtes Wasser zu saufen gibt oder aber wenn man etwas Kultur an den Brustwarzen des Muttertieres verreibt und die Jungen dann saugen läßt. Abgesehen von diesen Experimenten, die einigen Autoren auch bei der Zieselmaus, bei jungen Katzen und jungen Hunden geglückt sein sollen, sind alle Versuche, Darmcholera bei Tieren zu erzeugen, vergeblich gewesen.

Wenn man Meerschweinchen Choleravibrionen in das Unterhautzellgewebe oder in die Blutbahn verbringt, dann gehen sie dort schnell zugrunde. Bei intraperitonealer Infektion dagegen vermehren sie sich, sobald nur die genügende Virulenz vorhanden ist, und führen nach einem jähen Temperatursturz, der sich einige Stunden nach der Infektion einstellt, zum Tode der Tiere. Wenn die Dosis letalis bedeutend überschritten ist, kann man bei der Sektion die Choleravibrionen außer im Peritonealexsudat auch im Blut finden, seltener und dann in sehr geringen Mengen auch im Darminhalt. Die inneren Organe der verendeten Tiere bieten keinerlei charakteristische Befunde.

Für Tauben ist der Choleravibrio nicht pathogen. Es ist dies deshalb wichtig, weil eine bestimmte Gruppe choleraähnlicher Vibrionen, deren bekanntester Repräsentant der Vibrio Metschnikoff ist, Tauben bei Impfung in den Brustmuskel unter Vibrionenseptikämie zu töten vermag. Die Taubenpathogenität einer verdächtigen Kultur beweist daher mit Sicherheit, daß die letztere keine Cholerakultur ist.

Nach *Pfeiffers* Untersuchungen läßt sich die Virulenz einer Cholerakultur leicht bestimmen, wenn einer Serie von Meerschweinchen gleichen Gewichtes (ca. 200 *g*) verschiedene Kulturmengen ($^1/_{20}$, $^1/_{10}$, $^1/_5$, $^1/_3$ Öse) intraperitoneal einverleibt werden. Sobald die Dosis letalis erreicht ist, geht das entsprechende Tier unter den beschriebenen Erscheinungen zugrunde, während geringere Dosen vertragen werden. Kulturen, die frisch aus Choleradejekten oder aus der Choleraleiche gezüchtet sind, weisen durchschnittlich Virulenzgrade von $^1/_{10}$ Öse (= 0·2 *mg* Agarkultur- *Virulenz.*

masse) auf. Doch gibt es andrerseits unter frisch gewonnenen Kulturen auch schwachvirulente Cholerastämme, die erst bei Einverleibung von $^1/_3$—$^1/_2$ Öse Meerschweinchen töten. Bei langdauernder Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden wird die Virulenz von Cholerakulturen leicht eine geringere. Man kann sie dann durch eingeschobene Tierpassagen wieder steigern. Zur Erhaltung der Virulenz empfiehlt es sich, frische 24stündige Kulturen, die auf gut zusagendem Agar gewachsen sind, einzuschmelzen und auf Eis aufzubewahren. Zur Steigerung der Virulenz ist neuerdings die Züchtung der Choleravibrionen während mehrerer Wochen in Choleraimmunserum (im Verhältnis 1 : 50 mit stark alkalischer Bouillon verdünnt) empfohlen worden. Die Tierpassagen leisten aber mindestens das gleiche.

Cholera-infektion beim Menschen. Die Pathogenität des Choleravibrio für den Menschen ist teils durch freiwillige, teils durch unfreiwillige Infektionen erwiesen worden, die mit Reinkulturen zu Zeiten, in denen sonst in den betreffenden Ländern keine Cholera herrschte, verschiedentlich erfolgt sind. Sie liefern wiederum Beweise für die ätiologische Bedeutung des *Koch*schen Bazillus. Bekannt sind die Versuche von *v. Pettenkofer* und *Emmerich*. Diese Selbstversuche wurden angestellt, um darzutun, daß die Kommabazillen für sich allein das Symptomenbild der Cholera nicht erzeugen könnten. Die beiden Forscher tranken nach Alkalisierung ihres Magensaftes Wasser, dem geringe Mengen frischer Cholerakultur beigemengt waren. Der greise *Pettenkofer* erkrankte zwar nur mit heftigen Durchfällen, *Emmerich* dagegen machte einen sehr schweren Choleraanfall durch, der ihm fast das Leben gekostet hätte. Auch schwere und sogar tödlich verlaufende Laboratoriumsinfektionen sind bei Ärzten, die mit Cholerareinkulturen arbeiteten, mehrfach vorgekommen.

Fragen wir uns nun nach dem Zustandekommen der Infektion, so muß zunächst festgestellt werden, daß nur vom Munde aus der Choleraerreger in den Magendarmkanal, speziell den Dünndarm gelangen kann, daß von anderen Stellen und Geweben des Körpers aus eine Aufnahme des Virus nicht erfolgt. Wenn Choleravibrionen mit Speisen oder Getränken aufgenommen werden, dann werden sie zum größten Teil wohl von der Magensäure zerstört, denn sie sind, wie wir früher sahen, gegen Säuren sehr empfindlich. Häufig entgehen einzelne von ihnen jedoch der Säurewirkung, sei es, daß sie im Innern von Nahrungsbestandteilen den Magen passieren oder aber mit kalten Getränken, die den leeren Magen, wie experimentell bewiesen wurde, sehr schnell durchwandern. Im Dünndarm finden die Choleraerreger sehr günstige Entwicklungsbedingungen vor, da die Reaktion des Dünndarmschleims eine alkalische ist, und da außerdem die Peptone des Darminhaltes ihnen ein ausgezeichnetes Nährmaterial bieten. Es kommt also im Dünndarminhalt zu einer enormen Vermehrung der Vibrionen und es können sich infolgedessen auch Durchfälle („prämonitorische Diarrhöen" *Griesingers*) einstellen.

Klinisches Bild. Das eigentliche Krankheitsbild der Cholera entsteht jedoch erst, wenn die Vibrionen aus dem Darminhalt in das Epithel des Dünndarms vordringen. Die Epithelinfektion kommt nicht stets zustande. Manche Menschen erkranken, vielleicht infolge besonderer Resistenz des Epithels, überhaupt nicht an Cholera, trotzdem sie die Vibrionen in ihrem

Darminhalt beherbergen. Andrerseits kann die Resistenz des Epithels durch Diätfehler, Exzesse oder andere allgemein schädliche Momente herabgesetzt werden. Sobald die Epitheldecke nicht mehr intakt ist, dringen die Vibrionen vor, vermehren sich in ihm und zerstören es durch ihre Gifte. Das Epithel wird dann bald in Fetzen nekrotisch abgestoßen. Jetzt werden die Giftstoffe, die Endotoxine der in der Schleimhaut selbst wuchernden und auch im Darminhalt fast in Reinkultur vorhandenen Choleravibrionen, deren unzählige im Kampfe mit den Abwehrkräften des Organismus ständig zugrunde gehen, vom Lymphstrom resorbiert. Das schwere Krankheitsbild der asiatischen Cholera, das häufig ganz plötzlich einsetzt, ist also, wie *R. Koch* zuerst erkannte, ein Vergiftungsbild und wird bedingt durch die aus den zerfallenden Bakterienleibern frei werdenden und den Blutstrom überschwemmenden Cholera-Endotoxine. Wir haben dann das „Stadium algidum“ der Cholera vor uns, in dem als weitere Zeichen der schweren Vergiftung schnell zunehmende Herzschwäche mit Cyanose, Coma, Erbrechen, Muskelkrämpfe, Kaltwerden der Extremitäten usw. erscheinen und in welchem der Körper infolge seines enormen Wasserverlustes, der durch die häufigen wässerigen Entleerungen bedingt ist, schnell verfällt.

Fig. 28.



Angesicht eines Cholerakranken. Nach *Froriep*.



Fig. 29.



Faltenbildung der Haut bei Cholera. Nach *Froriep*.

Das Gesicht des Kranken erhält durch die hochgradige Cyanose und das Zurücksinken der Augen in die Orbitalhöhlen ein charakteristisches Aussehen (s. Fig. 28). Die hochgradige Verarmung des Körpers an Wasser tritt namentlich an der äußeren Haut deutlich in Erscheinung. Dieselbe wird faltig und ähnelt in ihrem Aussehen der Haut der sogenannten „Wäscherhand“, welche Leute aufweisen, die andauernd ihre Hände in Seifenlösungen halten müssen. Bei der Haut des Cholerakranken kommt zu dieser Faltung die starke Cyanose (s. Fig. 29).

Es lassen sich drei Formen der Choleraerkrankung aufstellen. Die leichtesten Formen können klinisch durch nichts von leichten

diarrhoischen Darmerkrankungen mit anderer Ätiologie getrennt werden. Es bestehen breiige oder dünnflüssige, gefärbte Stuhlentleerungen, ohne daß es, von kolikartigen Leibschmerzen abgesehen, zu irgend welchen Störungen zu kommen braucht. Diese leichtesten Choleraerkrankungen gehen häufig rasch vorüber, sind aber oft nur das Anfangsstadium der mittelschweren oder tödlichen Fälle. Als mittelschwer kann man diejenigen Formen bezeichnen, wo die häufig entleerten Dejektionen wässerig und farblos werden, mit Schleimflocken und Epithelfetzen gemischt sind. Wadenkrämpfe, Erbrechen, Aphonie, Schwächezustände fehlen bei den mittelschweren Fällen selten. Als schwere Erkrankungen sind endlich diejenigen zu bezeichnen, wo sich zu den genannten Symptomen große Herzschwäche, Cyanose, Kaltwerden der Extremitäten, verfallenes Aussehen gesellt. Diese Symptome sind meistens die Vorboten des Todes. Mitunter setzt die Vergiftung so plötzlich ein und verläuft so akut tödlich, daß es zu Erscheinungen von seiten des Darmes gar nicht kommt (Cholera sicca). Während bei der Mehrzahl der Patienten nach dem Überstehen des eigentlichen Anfalles rasche und völlige Genesung erfolgt, schließt sich manchmal an die Choleraattacke ein mit Fieber, Delirium, Somnolenz einhergehender Krankheitszustand. Man kann bei der Beobachtung eines solchen Kranken zweifelhaft sein, ob es sich nicht um einen Typhus handelt, so große Ähnlichkeit haben die klinischen Symptome. Man spricht deshalb von „Choleratyphoid“. Bedingt wird dieses Krankheitsbild durch eine Sekundärinfektion der Darmschleimhaut mit Darmbakterien.

Nicht jeder Mensch ist in gleichem Maße für die Krankheit disponiert. Personen, die entweder durch andere Krankheiten geschwächt oder sonst weniger widerstandsfähig sind, erkranken bekanntlich besonders leicht an Cholera. Der Hauptgrund für die verschiedene Empfänglichkeit dürfte wohl in einer größeren oder geringeren Resistenz des Darmepithels zu suchen sein, bzw. in dem Fehlen oder Vorhandensein von Gelegenheitsursachen, die auf die Funktion des Epithels störend einwirken.

Obduktionsbefund.

Die Darmveränderungen, die man bei der Obduktion wenige Stunden nach dem Tode Cholerakranker findet, hängen im wesentlichen von der Dauer des Krankheitsverlaufes ab, sie sind um so intensiver ausgeprägt, je länger der krankhafte Prozeß bestand. Bei den Fällen, die sehr bald tödlich endeten, findet man den Dünndarm schwappend gefüllt mit einer meist farblosen, Schleimflocken und Epithelfetzen enthaltenden Flüssigkeit (Fig. 31), die ebenso wie die charakteristischen Dejekte Cholerakranker mit Reiswasser vergleichbar ist. Mitunter ist der Darminhalt mehr eingedickt, einer Mehlsuppe ähnlich, oder aber durch Blutbeimengungen rötlich gefärbt. Die Gefäße der Darmwand sind injiziert und von pfirsichroter Farbe (Fig. 30), ebenso erscheint die leicht geschwollene und trübe Schleimhaut. Das der Oberfläche der Darmschlingen anhaftende Peritonealsekret ist stark fadenziehend. Mikroskopisch untersucht, enthält der Darminhalt Kommabazillen fast in Reinkultur.

Wo die Erkrankung längere Zeit bestanden hatte, sind die Veränderungen der Darmschleimhaut ausgeprägtere. Die Epithellagen sind abgestoßen, die stellenweise frei zutage liegende Submucosa erscheint entzündet, an den *Peyer*schen Plaques und den Solitärfollikeln sind vielfach stärkere Gefäßinjektionen und Blutungen sichtbar (Fig. 32). Schnitte durch die Schleimhaut lassen erkennen, daß die Choleraerreger sich längs der Drüsenschläuche bis weit in die Mucosa oder sogar bis in die Submu-

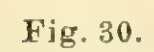
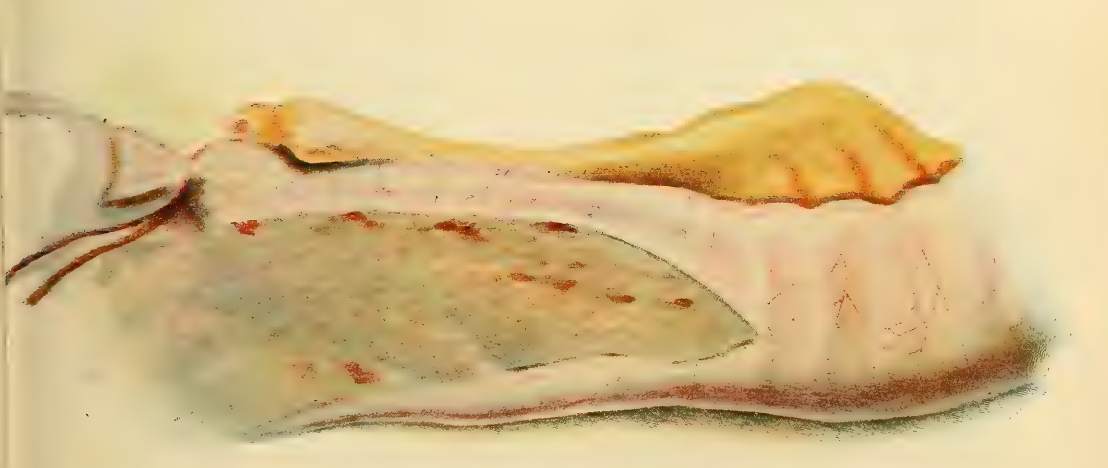


Fig. 30.

Choleradarm mit injizierten Gefäßen und pfirsichroter Färbung.

Fig. 31.



Schleimhaut des Dünndarms bei Cholera. I. Stadium.

cosa vorgeschoben haben, das Epithel ist auf weite Strecken von der Basalmembran abgelöst und nekrotisiert. Neben den Kommabazillen findet man bei diesen Fällen auch andere Bakterien, Colibakterien, Kokken u. a., die sekundär eingedrungen sind und sich an dem weiteren Zerstörungswerk beteiligen. Bei denjenigen Fällen, die zu Lebzeiten des Kranken das Bild des sogenannten „Choleratyphoids" zeigten, sind die Darmveränderungen mehr diphtherisch-nekrotischer Art (Fig. 33). Sie sind an der Ileocöcalklappe am intensivsten ausgeprägt. Der Darm erscheint häufig schwärzlich verfärbt und ist von Blutungen durchsetzt. Kommabazillen lassen sich in diesen Fällen in Schnitten meist nicht mehr nachweisen, in dem Darminhalt jedoch sind sie durch das Anreicherungsverfahren noch aufzufinden.

An den übrigen Körperorganen sind charakteristische Veränderungen bei der unkomplizierten Cholera nicht zu finden. Nur bei schwereren und länger dauernden Fällen findet man infolge der Giftwirkung entstandene parenchymatöse Veränderungen in Nieren und Leber. An der Niere kann es zu fettiger Degeneration der Rindenschicht kommen, während die Markkegel hyperämisch sind (s. Fig. 34).

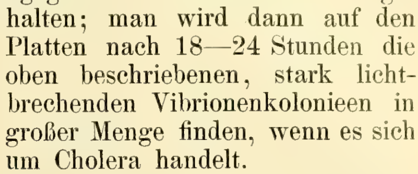
Diagnose. Die Diagnose der asiatischen Cholera kann mit Sicherheit nur durch die bakteriologische Untersuchung gestellt werden.*) Als Untersuchungsmaterial kommen die Dejekte der Cholerakranken oder -verdächtigen, bzw. der Darminhalt der Choleraleichen in Betracht. Zunächst werden aus diesem Material, womöglich aus einer Schleimflocke desselben, Deckglasausstrichpräparate angefertigt und mit verdünnter Karbolfuchsinlösung (1:10) gefärbt. Man wird aus diesen Präparaten unter Umständen, wenn typische Kommabazillen fast in Reinkultur vorhanden sind, unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes die Diagnose „Cholera" stellen können.

Alsdann haben die kulturellen Untersuchungen zu folgen. Zunächst wird je 1 Öse der zu untersuchenden Fäces in 4—6 Peptonwasser-Röhrchen verbracht und diese in den 36°-Brutschrank gestellt. Schon nach 6 Stunden haben sich die in dem Ausgangsmaterial vorhandenen Vibrionen an der Oberfläche derart vermehrt, daß sie durch das gefärbte Deckglaspräparat fast in Reinkultur nachweisbar sind. Von der oberflächlichsten Flüssigkeitsschicht desjenigen Röhrchens, das dem mikroskopischen Präparat nach die meisten Vibrionen enthält, werden nun unter möglichster Vermeidung jedes Schüttelns kleinste Mengen wiederum in der unten zu beschreibenden Weise zu Gelatine- und Agarplatten verarbeitet. Für Fälle, in denen man nur wenige Vibrionen in den zu untersuchenden Fäces erwartet, empfiehlt es sich, anstatt der Peptonwasser-Röhrchen *Erlenmeyer*sche Kölbchen mit 100 *ccm* Peptonwasser zu wählen und mit größeren Mengen Fäces (etwa 1 *ccm*) zu beschicken; die Aussichten des Anreicherungsverfahrens sind in diesem Falle günstigere, als bei der Verwendung von Röhrchen. Ist die nach 6 Stunden vorgenommene Untersuchung der Peptonwasser-Vorkultur negativ ausgefallen, so müssen nach weiteren 6, mitunter auch noch nach 24 Stunden neue Plattenserien von der Peptonvorkultur angelegt werden. — Ferner beschickt man mit einer Öse des verdächtigen Materials ein Gelatineröhrchen, aus dem man dann in üblicher Weise noch je zwei weitere Verdün-

---

*) Für die Ausführung der bakteriologischen Choleradiagnose ist die durch Min.-Erl. vom 6. November 1902 bekannt gegebene, von *Koch, Kirchner* und *Kolle* bearbeitete „Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle" maßgebend, die auch Anweisungen zur Entnahme und Versendung choleraverdächtiger Untersuchungsobjekte enthält.

nungen in neuen Gelatineröhrchen anlegt. Der gleichmäßig verteilte Inhalt der Röhrchen wird zu Platten ausgegossen und diese bei 22° C gehalten; man wird dann auf den Platten nach 18—24 Stunden die oben beschriebenen, stark lichtbrechenden Vibrionenkolonieen in großer Menge finden, wenn es sich um Cholera handelt.



Auf Grund der neueren Erfahrungen kann man sagen, daß die Gelatineplatten ihre frühere beherrschende Rolle in der Choleradiagnostik verloren haben. An ihre Stelle sind die Agarplatten getreten, die eine Bebrütung bei 37° C und so ein rascheres Wachstum der Vibrionen, als

Fig. 32.

Schleimhaut des Dünndarms bei Cholera.
II. Stadium.

Fig. 33.



Schleimhaut des Dünndarms bei Cholera.
III. Stadium.

es in Gelatine möglich ist, gestatten. Es wird stark alkalischer Agar, der in Petrischalen zu Platten ausgegossen und dessen Oberfläche nach dem Erstarren dadurch getrocknet ist, daß die Platten offen für zirka 5 Minuten in einen 60°-Schrank gestellt wurden, beschickt. Ein Tröpfchen des verdächtigen Materials wird auf der Oberfläche der ersten Platte entweder mit der Platinöse oder mit einem rechtwinkelig abgebogenen Glasstab oder mit einem sterilisierten Wattebausch durch längeres Verreiben gleichmäßig verteilt. Ohne daß die Platinöse bzw. der Glasstab inzwischen ausgeglüht wird, wird die Oberfläche einer zweiten und ebenso nachher noch einer dritten Agarplatte mit dem am Instrument haftenden Material beschickt. Man erhält auf diese Weise nach 18stündiger Bebrütung bei 36° C auf einer dieser Platten sicherlich isolierte Kolonieen, die mittelst der Immunitätsreaktionen zu identifizieren sind.

Nun gilt es, die Gelatineplatten und die isolierten Vibrionenkolonieen, die man entweder auf den direkt mit dem Untersuchungsmaterial beschickten oder aber auf den mit der Anreicherungsflüssigkeit geimpften Agarplatten erzielt hat, genauer zu untersuchen. Über die Form der Bakterien wird uns ein mikroskopisches Präparat, über ihre Beweglichkeit die Untersuchung im hängenden Tropfen (als Verdünnungsflüssigkeit Peptonwasser oder stark alkalische Bouillon!) aufklären. Aber weder diese Prüfungen, noch die Besichtigung der Gelatineplatten oder der Agarplatten, noch die Anstellung der Cholerarotreaktion in den Peptonwasserröhrchen kann uns darüber mit Sicherheit Aufschluß geben, ob wir wirklich Choleravibrionen vor uns haben, denn es gibt choleraähnliche Vibrionen, die sich bei allen diesen Untersuchungen genau ebenso verhalten wie der *Koch*sche Bazillus. Es müssen also andere, sicherere Differenzierungsmittel herangezogen werden und diese besitzen wir in den spezifischen Immunitätsreaktionen.

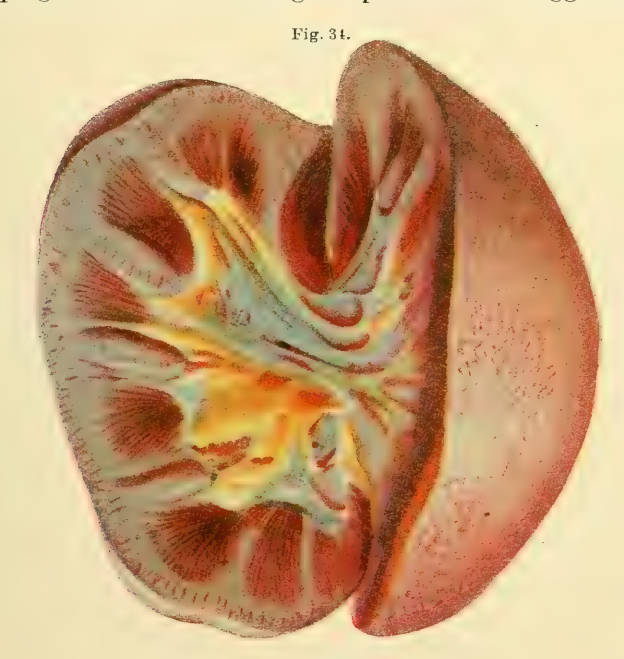
Diagnostische Verwertung der Agglutination.

Den Ausgangspunkt der weiteren Untersuchungen bilden die isolierten Agarkolonieen. Der Geübte findet auf der Agarplatte die Vibrionenkolonieen leicht heraus. Besonderer Spezialnährböden, die zur leichteren Differenzierung der Cholerakolonieen von den Kolonieen der gewöhnlichen Fäcesbakterien empfohlen worden sind, bedarf es nicht. Derartige Nährböden würden die Diagnose nur dann erleichtern, wenn sie die Trennung der Cholerakolonieen von denen der choleraähnlichen Kolonieen ermöglichen würden; solche Nährböden gibt es aber nicht. Auch die Benutzung von Blutagarplatten an Stelle der gewöhnlichen Agarplatten, um durch Hämolysinwirkung eine Trennung des Choleraerregers von den choleraähnlichen Vibrionen zu ermöglichen, hat sich nicht bewährt. Wenn man von einer isolierten Kolonie auf die Oberfläche schräg erstarrter Agarröhrchen geringe Mengen Kulturmaterial überträgt und mit dem Kondenswasser ausbreitet, so erzielt man — sauberes Arbeiten vorausgesetzt — sichere Reinkulturen und hat am anderen Tage Material genug, um dasselbe mittelst der Agglutinine und der Bakteriolysine eines spezifischen Choleraserums zu prüfen.

Die Auswahl der von den Platten abzustechenden Einzelkolonieen wird durch die „orientierende Agglutinationsprobe" erleichtert. Die Methodik dieser Probe sowie der quantitativen Agglutinationsreaktion ist bereits im Kapitel „serumdiagnostische Untersuchungsmethoden" ausführlich besprochen worden. Es erübrigt hier nur, auf die Deutung der Befunde etwas näher einzugehen.

Wenn eine verdächtige Kultur von einem hochwertigen Choleraimmunserum, das mindestens einen Titer von 1:5000 hat, annähernd bis zur Titergrenze agglutiniert wird, so ist sie, wenn anders die unerläßlichen Kontrollproben eindeutig ausgefallen sind, mit absoluter Sicherheit als eine Cholerakultur anzusehen. Umfangreiche Untersuchungen haben bewiesen, daß es keinen choleraähnlichen Vibrio gibt, der auch nur annähernd gleich stark durch spezifische Cholerasera beeinflußt würde. Das Choleraserum wirkt auf die choleraähnlichen Vibrionen kaum stärker ein, als normales Serum derselben Tierart. Gruppenagglutinationen, wie sie beim Typhusbazillus und den ihm nahestehenden Bakterien beispielsweise vorkommen, gibt es in der Vibrionengruppe nicht, vielmehr prägt sich hier die strengste Spezifizität der Agglutinine aus.

Fig. 34.



Choleraniere.

Die Unterschiede in der Agglutinabilität der einzelnen Cholerastämme sind bei der Verwendung hochwertiger Sera gering, so daß auch hierdurch irgendwelche Schwierigkeiten nicht entstehen können. In der umstehenden Tabelle (Fig. 35) ist ein Protokoll wiedergegeben, welches die Wirksamkeit eines spezifischen Choleraserums gegenüber 28 verschiedenen Vibrionenkulturen demonstriert. Die schraffierten Felder zeigen an, bis zu welchen Verdünnungen hin die Agglutinationsreaktion positiv ausfiel. Man sieht, daß auf Grund einer derartigen Untersuchung die Entscheidung der Frage, ob wir es mit einer echten Cholerakultur zu tun haben oder nicht, sehr leicht ist.

Diagnostische Verwertung der Bakteriolysine.

Neben der Prüfung der Agglutinationsfähigkeit der gewonnenen Reinkultur muß die Prüfung im Tierversuch mittelst der spezifischen Cholerabakteriolysine vorgenommen werden. Die Ergebnisse des *Pfeiffer*schen Versuches müssen dem Resultat der Agglutinationsreaktion konform sein (vgl. Tabelle in Fig. 35). Auch die Cholerabakteriolysine

sind ein absolut zuverlässiges Differenzierungsmittel des Vibrio der asiatischen Cholera von den choleraähnlichen Vibrionen. Wenn ein bakteriolytisches Choleraserum in den an seiner Titergrenze gelegenen Verdünnungen, also bei hochwertigen Seris beispielsweise noch in 1000- oder 2000facher Verdünnung im Meerschweinchenperitoneum die eingebrachten Vibrionen innerhalb $^1/_2$—1 Stunde völlig zur Auflösung bringt und dadurch das Tier vor der tödlichen Infektion schützt, dann war die injizierte Kultur eine Cholerakultur. Voraussetzung für die Beweiskraft des Versuches ist natürlich auch hier, daß die Kontrolltiere der Infektion erliegen, sowohl dasjenige, welchem nur 1 Öse der Kultur, als auch dasjenige, dem 1 Öse Kultur mit 1 *ccm* einer 50fachen Verdünnung normalen Serums derselben Tierart injiziert wurde.

Dem *Pfeiffer*schen Versuch gegenüber bietet die Agglutinationsprobe den Vorteil, daß sie auch bei avirulenten Kulturen nicht versagt. Wenn auch die bei weitem größte Mehrzahl der frisch aus dem Darminhalt des Menschen gezüchteten Cholerabakterien derart virulent sein wird, daß der Erfolg der spezifischen Bakteriolyse einwandfrei bewiesen werden kann, so kommen doch, wie neuere Untersuchungen zeigten, häufiger, als man früher annahm, unter ihnen solche Stämme vor, welche Meerschweinchen erst bei intraperitonealer Einverleibung von mehr als $^1/_3$ Öse töten.

Die Möglichkeit einer sicheren Trennung der Choleraerreger von den choleraähnlichen Vibrionen ist für die Praxis von großer Bedeutung. Die Differentialdiagnostik kommt zwar in erster Linie bei der Untersuchung choleraverdächtigen Wassers in Betracht, kann aber auch bei der Untersuchung von Fäces mitunter Schwierigkeiten bereiten. Namentlich in südlichen Ländern, in denen die Bevölkerung vielfach auf den Genuß rohen Wassers aus Flüssen und Kanälen angewiesen ist, die eine sehr reichliche Vibrionenflora aufweisen, aber auch bei uns, wo die Schiffer, Flößer, Anwohner von Flüssen und Kanälen ebenfalls trotz aller Warnungen immer wieder das ungekochte Wasser der Flußläufe zum Trinken und Reinigen ihrer Geschirre benutzen, gelangen sehr häufig Vibrionen in den Darmkanal des Menschen, werden daselbst durch die Peptone des Darminhaltes angereichert und können bei Untersuchungen der Fäces zu diagnostischen Irrtümern führen.

Besonders leicht kann ein Irrtum natürlich vorkommen, wenn die Vibrionenkultur durch das Anreicherungsverfahren gewonnen wurde, denn wir haben schon betont, daß das Peptonwasser alle Vibrionen gleichmäßig anreichert. Deshalb sind die direkt aus den verdächtigen Fäces angelegten Kulturen von besonderer Wichtigkeit. Wenn in den „Originalplatten" Vibrionenkolonieen in größerer Menge gefunden werden, ist die Diagnose „Cholera" so gut wie sichergestellt, denn es gibt keine menschliche Krankheit, bei welcher Vibrionen in größerer Menge im Darminhalt vorkommen, wie eben nur die Cholera.

Die Beurteilung des Befundes bei der bakteriologischen Choleradiagnose hängt von der Wichtigkeit des Falles ab. Wo es sich um erste Fälle in einem Lande oder in einer bisher von der Cholera verschonten Stadt handelt, müssen sämtliche Untersuchungsmethoden herangezogen werden, damit das Urteil ein möglichst sicheres wird. Wenn hingegen zu Zeiten einer bereits ausgedehnten Epidemie Untersuchungen verdächtiger Fäces angestellt werden, so wird man sich mit der Prüfung der Morphologie, Beweglichkeit und der wichtigsten

kulturellen Eigenschaften der gefundenen Vibrionen begnügen und vor allem die Kolonieen auf den Agarplatten der orientierenden Agglutinationsprobe unterwerfen.

Fig. 35.

Lfd. Nr.	Bezeichnung der Kultur	Verdünnungen des normalen Serums $^1/_{10}$	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$	Verdünnungen des Choleraserums $^1/_{10}$	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$	$^1/_{100}$	$^1/_{500}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{2000}$	$^1/_{5000}$	$^1/_{10000}$	$^1/_{20000}$	$^1/_{30000}$	Pfeifferscher Versuch	Diagnose
1	Cholera Pfeiffer	o														positiv	Cholera
2	" Hankin			o												"	"
3	Kultur Metschnikoff			o			o									negativ	keine Cholera
4	" Nordhafen	o			o											"	" "
5	" Ägypten I	o												o		positiv	Cholera
6	" " II	o													o	"	"
7	" " III	o													o	"	"
8	" " IV	o				o										negativ	keine Cholera
9	" " V	o			o											"	" "
10	" " VI	o												o		positiv	Cholera
11	" " VII		o											o		"	"
12	" " VIII		o										o			"	"
13	" " IX		o											o		"	"
14	" " X			o			o									negativ	keine Cholera
15	" " XI		o											o		positiv	Cholera
16	" " XII			o		o										negativ	keine Cholera
17	" " XIII	o											o			positiv	Cholera
18	" " XIV	o												o		"	"
19	" " XV	o											o			"	"
20	" " XVI	o											o			"	"
21	" " XVII	o												o		"	"
22	" " XVIII		o										o			"	"
23	" " XIX		o										o			"	"
24	" " XX	o														"	"
25	" " XXI	o														"	"
26	" Maaßen		o				o									negativ	keine Cholera
27	" El Tor I	o														positiv	Cholera
28	" " " II	o					o									negativ	keine Cholera

Die Untersuchung von Wasser auf Choleravibrionen wird derart ausgeführt, daß man größere Mengen desselben, mindestens 1 *l*, in eine 1% Peptonwasserlösung verwandelt. Man versetzt dazu 1 *l* mit 100 *ccm*

Nachweis von Choleravibrionen im Wasser.

einer 10% Pepton-Stammlösung, füllt es nach kräftigem Umschütteln in sterile *Erlenmeyer*sche Kölbchen zu je zirka 100 *ccm* ab und untersucht dann nach 24stündiger Bebrütung bei 36° C die Oberflächenschichten dieser Anreicherungsflüssigkeit zunächst durch Anfertigung von gefärbten Ausstrichpräparaten. Werden auf diese Weise Vibrionen gefunden, so werden in der oben beschriebenen Art Agarplattenausstriche angelegt und die erzielten Kulturen später durch die Serumreaktionen identifiziert.

Epidemiologie. Für die Epidemiologie der asiatischen Cholera gilt ebenso wie für die meisten Infektionskrankheiten des Menschen als wichtigste Tatsache der Satz, daß die Quelle für die Ausbreitung der Krankheit hauptsächlich der kranke Mensch ist. Die frühere Annahme, daß das Choleravirus unter besonderen Umständen irgendwo autochthon entstehen könnte, ist längst verlassen worden, seitdem man den Choleraerreger kennt und auf Grund der Kenntnis seiner Lebensbedingungen und Eigenschaften mit Hilfe der bakteriologischen Untersuchungsmethoden die Wege verfolgen kann, die er geht. Als epidemiologisch besonders wichtig müssen die Erfahrungen gelten, daß es in der Umgebung Cholerakranker Leute geben kann, die den Infektionsstoff aufnehmen, ohne nachweisbar zu erkranken, und nun lange Zeit Choleravibrionen in ihrem Darmkanale beherbergen. Dasselbe gilt von Personen, welche Cholera in schwerer oder leichter Form überstanden haben. Auch diese können, wie vielfach festgestellt ist, noch wochen-, ja monatelang *Koch*sche Bazillen ausscheiden. Daß diese cholerainfizierten Menschen, die in keiner Beziehung choleraverdächtig erscheinen, den Infektionsstoff weithin verbreiten können, leuchtet ohne weiteres ein. Diese sogenannten „Bazillenträger" erklären es auch, daß es in vielen Fällen sehr schwer sein kann, den Faden von einem Cholerafall zum andern zu verfolgen und nachträglich die einzelnen Glieder der Kette, die sich häufig aus leichten Fällen zusammensetzt, aufzufinden.

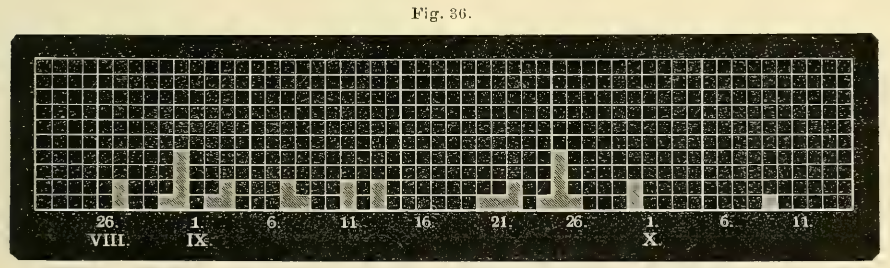
Die von Jahr zu Jahr zunehmenden und erleichterten Verkehrsbeziehungen zu den Heimatländern der Cholera ermöglichen heute viel häufiger Verschleppungen der Choleraerreger als früher. Wie bereits ausgeführt, ist namentlich Ägypten infolge des Schiffsverkehrs durch den Suezkanal und wegen seiner mohammedanischen Bevölkerung, von der jährlich viele Tausende nach Mekka strömen, besonders gefährdet, und von Ägypten aus droht wiederum den europäischen Mittelmeerhäfen die Gefahr der Choleraeinschleppung. In Ägypten ist daher auf internationale Vereinbarungen hin eine Seuchenwarte eingerichtet (der conseil sanitaire maritime et quaranténaire d'Égypte), die Europa gegen die Einschleppung besonders auch der Cholera schützen soll. Noch größer ist jedoch für Europa die Gefahr der Choleraeinschleppung auf dem Landwege über Arabien, Syrien, Kleinasien und das südliche Rußland. Sobald die Seuche erst einmal im europäischen Rußland festen Fuß gefaßt hat, muß man auch in Deutschland mit Choleraausbrüchen an der Ostgrenze rechnen. Hier ist es die Flößerei und Flußschiffahrt auf der Weichsel und ihren Nebenflüssen, die eine epidemische Ausbreitung der Cholera vermittelt. Die nach vielen Tausenden zählenden Flößer, welche mit ihren Familien die ausgedehnten Wasserstraßen bevölkern, welche zwischen den Gebieten der Weichsel, der Warthe und Netze sowie der Oder gelegen sind, bilden eine besondere Gefahr. Flößer und Schiffer entleeren ihre Dejekte ohne jedwede Vorsicht in die Flußläufe und trinken andrer-

seits auch wieder deren Wasser in rohem Zustande. Da sich in Flußwasser, wie wir früher sahen, der Choleravibrio lange Zeit infektionsfähig halten kann, so ist es klar, daß unter Umständen der Ausbreitung der Cholera Tür und Tor geöffnet ist. Nicht nur die Schifferbevölkerung selbst ist jedoch auf diese Weise gefährdet, sondern es pflegt auch zu Verseuchungen der an den Ufern der Wasserläufe gelegenen Ortschaften und von dort zu einer Weiterverbreitung der Seuche im Lande zu kommen.

Der Choleravibrio verläßt den Körper des Kranken in erster Linie mit den Darmentleerungen. Das Erbrochene kann zwar auch die Erreger enthalten, doch ist dies immerhin selten, auch wird die saure Reaktion des Erbrochenen wohl die Resistenz der Vibrionen schädigen. Die Eintrittspforte in den Körper bildet ausschließlich der Digestionstraktus, in welchen der Choleraerreger entweder mit Wasser und Nahrungsmitteln oder durch infizierte Hände aufgenommen wird. Eine Übertragung durch trockene Gegenstände oder durch die Luft, durch den Staub, ferner eine Einatmung des Infektionsstoffes kann deshalb nicht in Frage kommen, weil die Vibrionen gegen Austrocknung sehr empfindlich sind.

Die Bedeutung der Kontaktinfektionen darf bei der Cholera nicht unterschätzt werden. Durch die Berührung der Dejekte oder infi-

Fig. 36.



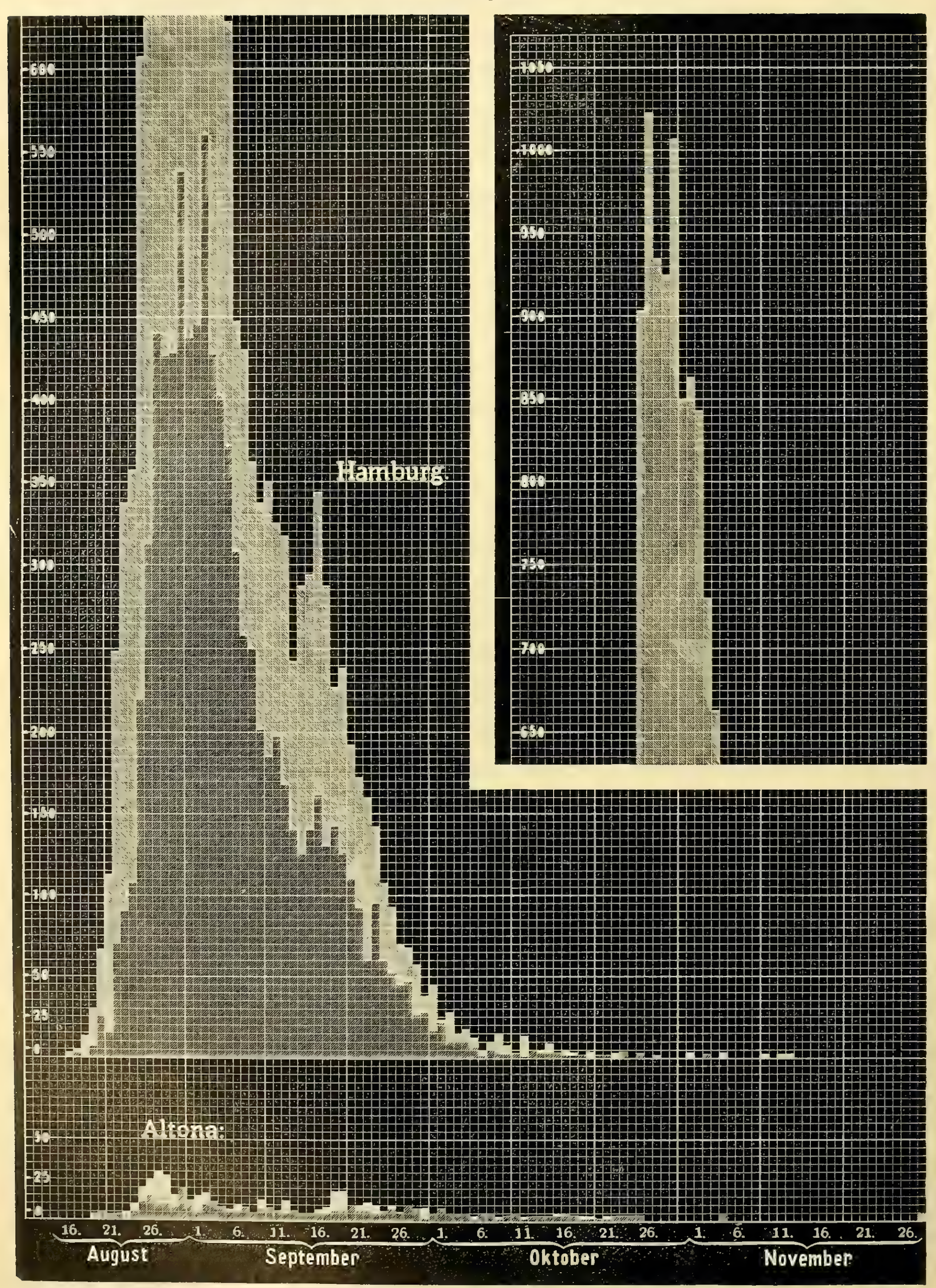
30 Cholera-Kontaktinfekionen in Boizenburg (August bis Oktober 1892).

zierter Gegenstände, beispielsweise beschmutzter Wäsche, kommt der Choleraerreger häufig an die Hände Gesunder und wird dann beim Essen oder bei sonstigen, oft ganz unbewußten Bewegungen in den Mund übertragen. Die Übertragungen von Person zu Person durch Kontakt kommen häufig bei Ärzten und Krankenpflegern zur Beobachtung. Auch in engen Wohnräumen, wo viele Menschen unter schlechten hygienischen Verhältnissen zusammengepfercht sind, fehlen Kontaktinfektionen in großem Maßstabe selten, so z. B. auf Auswandererschiffen, in Arbeiterkasernen etc.

Als Beispiel reiner Kontaktinfektionen kann die Epidemie von 30 Cholerafällen gelten, die im Herbst 1892 in Boizenburg beobachtet wurde. Die obenstehende Kurve (Fig. 36) demonstriert, wie die einzelnen Fälle kettenförmig sich aneinander gliedern. Offenbar haben sich die späteren Infektionen an einen von Hamburg eingeschleppten Fall angeschlossen.

Eine weit größere epidemiologische Rolle als die Kontaktinfektionen spielt die Übertragung der Cholera durch infizierte Nahrungs- und Genußmittel. In erster Linie kommt das Wasser in Frage. *R. Koch* hat zuerst, wie wir früher sahen, in dem Wasser eines indischen Tanks, den er als Infektionsquelle für zahlreiche in der Umgebung vorgekommene Cholerafälle ansah, den Choleravibrio nachgewiesen und auch bei späteren

Fig. 37.

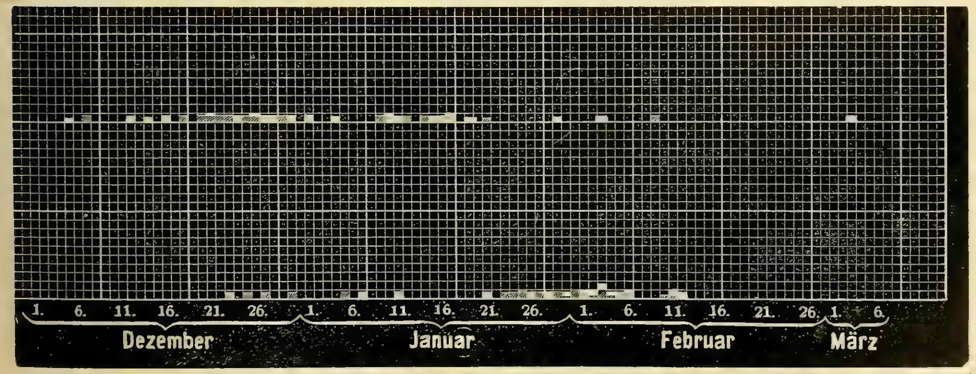


Verlauf der Choleraepidemie in Hamburg und Altona 1892.

Epidemieen sind die Erreger mehrfach in dem verdächtigen Fluß- bzw. Trinkwasser gefunden worden. Die Infektion des Wassers erfolgt meist direkt durch Dejekte Cholerakranker oder durch das Waschen infizierter Wäsche.

Die eigentlichen Nahrungsmittel — vom Wasser sei hier zunächst abgesehen — können zur Verbreitung des Choleratkeims führen, wenn sie entweder durch Kontakt oder durch Fliegen, die z. B. auf Cholerafäces gesessen haben, oder schließlich durch infiziertes Wasser verunreinigt sind. Letzteres kommt vor allem bei Gemüse, Salat usw. in Betracht, die in verseuchtem Wasser gespült wurden, oder bei Milch, die entweder mit Wasser versetzt oder aber in Kannen verkauft wurde, die mit infiziertem Wasser gereinigt wurden. Die Nahrungsmittelinfektionen, die im Vergleich zu den übrigen Ausbreitungsarten der Cholera immerhin selten sind, verlaufen meist unter dem Bilde der Kontaktinfektion, nur wenn gleichzeitig größeren Bevölkerungsschichten dieselben infizierten Nahrungsmittel zugeführt werden, beispielsweise Milch einer größeren Molkerei, kann die Epidemie dasselbe Bild annehmen, wie eine durch einen infizierten Brunnen verursachte. Es deckt sich in diesem Falle natürlich die Ausbreitung der Krankheitsfälle mit dem Gebiet, welches mit den infizierten Nahrungsmitteln versorgt wurde.

Je nachdem es sich bei einer Choleraepidemie vorwiegend um Kontakt- oder um Wasserinfektionen handelt — in Wirklichkeit greifen diese beiden Typen der Verbreitung vielfach ineinander über —, ist das epidemiologische Verhalten ein verschiedenes. Wenn man die einzelnen Choleraerkrankungen nach ihrer zeitlichen Verteilung in eine Kurve einträgt, so wird im ersten Falle, also beim Fehlen einer zentralen Infektionsquelle, ein flacher Anstieg der Kurve resultieren, und die letztere wird sich auch lange Zeit auf etwa der gleichen Höhe halten, um erst allmählich, wenn eine wirksame Bekämpfung einsetzt oder wenn die empfängliche Bevölkerung durchseucht ist, abzufallen. Bei einer Wasserepidemie dagegen ist der aufsteigende Ast der Kurve ein steiler — explosionsartiger Ausbruch — und ebenso steil ist meist der Abfall, wenn die Erreger aus dem Wasser geschwunden sind. Wenn eine zentrale Wasserversorgung, z. B. eine Wasserleitung, durchseucht ist, so erstrecken sich die Erkrankungsfälle ziemlich gleichmäßig über das ganze versorgte Gebiet, während bei Kontaktepidemieen einzelne örtlich getrennte Gruppen von Erkrankungen sich feststellen lassen. In letzterem Falle kann man bei aufmerksamer Forschung vielfach die Fäden, die



(Hell schraffiert: Krankheitsfälle; dunkel schraffiert: Todesfälle.)

sich von dem einen Krankheitsfall zum andern hinziehen, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit feststellen.

Aus der in Fig. 37 wiedergegebenen Kurve ist der Verlauf der Choleraepidemie, welche 1892 in Hamburg und Altona herrschte, deutlich zu ersehen. Der Unterschied in der Zahl der Hamburger und Altonaer Erkrankungen ist so auffallend, daß man in ersteren ein klassisches Beispiel für eine Wasserepidemie, in letzteren dagegen für eine Kontaktepidemie vor sich hat. Außerdem zeigt der weitere Verlauf der Hamburger Kurve, daß sich im Anschluß an derartig ausgedehnte Trinkwasserepidemieen meist Kontaktinfektionen in längerer Folge anschließen.

Diese soeben kurz skizzierten epidemiologischen Verhältnisse sind zuerst von *R. Koch* auf Grund seiner Untersuchungen richtig erkannt und gewürdigt worden. Durch sie finden manche früher scheinbar unerklärliche Fragen bezüglich der örtlichen und zeitlichen Disposition in ungezwungenster Weise ihre Erklärung, durch sie sind die lange Zeit mit großer Hartnäckigkeit verteidigten, die Bedeutung des Bodens, des Grundwasserstandes, der Luftfeuchtigkeit und ähnlicher Faktoren als ausschlaggebend betonenden Theorieen *Pettenkofers* und seiner Schule als definitiv widerlegt anzusehen.

Als Prüfstein der *Koch*schen Trinkwassertheorie erwiesen sich die Epidemieen in der Irrenanstalt Nietleben und in Hamburg. Bei der Nietlebener Epidemie handelt es sich um einen im Winter 1892—1893 erfolgten Choleraausbruch, bei welchem die Erreger in dem Wasserleitungswasser nachgewiesen wurden. Die Infektion des Rohwassers war dadurch erfolgt, daß die offenen Filter bei strenger Kälte gefroren und dadurch funktionsunfähig die aus der Saale hineingelangten Choleravibrionen nicht zurückgehalten hatten. Fast alle Insassen der Anstalt, die Wasser getrunken hatten, erkrankten. Sobald aber die Wasserleitung geschlossen und einwandfreies Trinkwasser besorgt wurde, erlosch die Epidemie schnell.

Noch deutlicher traten die für „Wasserexplosionen“ charakteristischen Merkmale bei der ausgedehnten Hamburger Epidemie des Jahres 1892 zutage. Die Cholera trat zunächst unter den Hafenarbeitern auf, die vielleicht durch russische Auswanderer oder durch choleraverseuchtes Hafenwasser infiziert waren. Dann aber erfolgte ganz plötzlich ein explosionsartiger Ausbruch, so daß etwa 1000 Cholerafälle an einem Tage vorkamen. Wie die späteren Nachforschungen ergaben, fiel das Ausbreitungsgebiet der Seuche im wesentlichen genau zusammen mit demjenigen der Hamburger Wasserleitung. Auf dem Gebiete der Stadt Altona, das ganz unmerklich in dasjenige Hamburgs übergeht, so daß einzelne Straßen auf der einen Seite zu Hamburg, auf der anderen zu Altona gehören, kamen nur sehr wenige Fälle vor. Dieses auffallende Verhalten konnte nicht durch Verschiedenheit der Boden- und Luftverhältnisse erklärt werden, sondern war einzig und allein dadurch bedingt, daß Altona eine gesonderte Wasserversorgung hatte. Die Altonaer Fälle sind dadurch zustande gekommen, daß sich die Erkrankten auf Hamburger Gebiet infizierten, später sind auch Kontaktinfektionen in Altona selbst erfolgt. Die Hamburger Wasserleitung entnahm zu jener Zeit ihr Wasser unweit oberhalb der Stadt in Kanälen der Elbe und führte es unfiltriert in das Versorgungsnetz. Durch Schwimmerversuche konnte festgestellt werden, daß infolge der Flutbewegung, die sich zweimal am Tage weit

Die Cholera an der Grenze von Hamburg und Altona

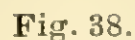
August bis November 1892.

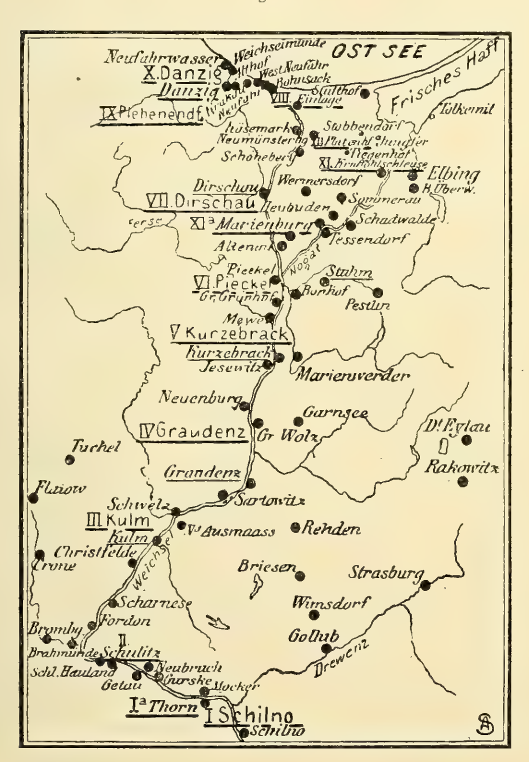


Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

über Hamburg elbaufwärts bemerkbar macht, ein Rückstauen des Hafenwassers bis zu jener Entnahmestelle bei günstigem Winde stattfinden kann. Ob die Infektion der Wasserleitung auf diese sehr erklärlich scheinende Weise erfolgte oder aber dadurch, daß vielleicht infizierte Schiffer stromaufwärts fahrender Elbkähne das Flußwasser in der Nähe der Wasserleitungs-Entnahmestelle verunreinigten, muß dahingestellt bleiben.

Die Bekämpfung der Cholera konnte in rationeller Weise erst in die Wege geleitet werden, nachdem die Verbreitungsweise des Choleraerregers näher studiert und die epidemiologischen Beziehungen der einzelnen Ausbrüche zueinander richtig gewürdigt waren. Das heutige Bekämpfungssystem ist von *R. Koch* im Jahre 1892 entworfen worden. Es hat sich bei den letzten Epidemieen glänzend bewährt und ist vorbildlich geworden auch für die Bekämpfung anderer Seuchen. Bekämpfung.


Fig. 38.



Stromüberwachungsbezirke an der Weichsel und Nogat im Jahre 1905.

Das Haupterfordernis des heutigen Bekämpfungssystems ist die möglichst frühzeitige Erkennung und Unschädlichmachung jedes Cholerafalles, und somit ist die Grundlage und Vorbedingung für den Erfolg die rasche und sichere Diagnose.

Früher sperrte man bekanntlich beim Herannahen der Cholera die Landesgrenzen ab und ordnete weitgehende Quarantänemaßnahmen für Personen und Waren an, die aus verseuchten Ländern kamen. Die mitgeteilten Erfahrungen über die lange Haltbarkeit der Choleravibrionen in den Entleerungen der Rekonvaleszenten, sowie über das Vorkommen infektionsfähiger Bazillen im Darmkanal Gesunder aus der Umgebung von Cholerakranken erklären die völlige Unzulänglichkeit aller Absperrungsmaßregeln.

Man hat deshalb die früher durch internationale Maßnahmen vereinbarten verkehrserschwerenden Quarantänevorschriften für Seeschiffe wesentlich gemildert, für den Landverkehr aber ganz aufgehoben und das Hauptgewicht auf die innerstaatlichen Maßnahmen gelegt.

Die auf der Dresdener Cholerakonferenz 1893 und auf der Pariser Konferenz 1903 international vereinbarten Abwehrmaßnahmen bestimmen,

daß sich die Einzelstaaten über die Bildung von Choleraherden gegenseitig zu benachrichtigen haben. Die Bildung eines Choleraherdes wird dann angenommen, wenn eine größere Anzahl von Erkrankungen an Cholera innerhalb eines Landes vorgekommen ist. Landquarantänen sollen nicht mehr verhängt werden, die Maßnahmen an den Landesgrenzen sollen sich nur auf Zurückhaltung Choleraverdächtiger und auf eine etwaige 5tägige ärztliche Überwachung von solchen Reisenden an deren Reiseziel erstrecken, die aus choleraverseuchten Orten kommen. Wäsche, Kleidung und Umzugsgut solcher Reisender ist zu desinfizieren. Die Einfuhr von gebrauchter Wäsche, Hadern und Lumpen kann verboten werden.

Schiffe gelten als verseucht nur, wenn in den letzten 7 Tagen vor ihrer Ankunft, als verdächtig, wenn in früherer Zeit Choleraerkrankungen an Bord vorkamen. In diesen Fällen werden die Passagiere 5 Tage lang ärztlich beobachtet und die notwendigen Desinfektionsmaßnahmen angeordnet.

Die im Deutschen Reich auf Grund des Reichsseuchengesetzes gegen die Cholera erlassenen Maßnahmen richten sich im wesentlichen auf drei Punkte: 1. die Überwachung des Schiffs- und Flösserverkehrs auf unseren Strömen, 2. die Bekämpfung der einzelnen Choleraausbrüche durch geschulte Sachverständige oder die Kreisärzte und 3. auf die Überwachung und Regelung der Trinkwasserversorgung, sowie Herstellung einwandfreier zentraler Wasserversorgungen in cholerafreien Zeiten.

Auf die Wichtigkeit des Schiffs- und Flösserverkehrs ist bereits oben hingewiesen worden. Namentlich unsere östlichen Ströme bilden, wenn Rußland von einer Epidemie heimgesucht wird, sehr leicht die Ausgangspunkte der Seucheneinschleppung. Es werden deshalb zu Cholerazeiten an zahlreichen Stellen der Flüsse und Kanäle Stationen eingerichtet, wo besonders geschulte Ärzte die Schiffsbevölkerung dauernd kontrollieren und bei dem geringsten Verdachte in besonderen Beobachtungsbaracken überwachen. Auf vorstehender Karte (Fig. 38) sind die Überwachungsbezirke der Weichsel eingetragen. Durch Untersuchung der Dejekte, welche von den Überwachungsstellen aus an bestimmte bakteriologische Institute eingesandt werden, wird festgestellt, ob sich der Choleraverdacht bestätigt, ob Leichtkranke vorhanden sind und ob auch aus der Umgebung der Kranken „Bazillenträger“ gefunden werden. Nötigenfalls werden die unten noch zu besprechenden Isolierungs- und Desinfektionsmaßnahmen getroffen.

Sämtliche Fahrzeuge müssen besondere Behälter zur Aufnahme der Dejekte mit sich führen. Die Abgänge dürfen, ebenso wie das Schmutzwasser, nicht in den Fluß entleert werden, sondern sind an bestimmten, bezeichneten Uferstellen abzugeben und werden hier unschädlich gemacht. Auch die Wasserentnahme aus den Flußläufen ist streng verboten, einwandfreies Trink- und Gebrauchswasser wird an bestimmten Stellen für die Schiffsbevölkerung bereit gehalten.

Die Bekämpfung der einzelnen Choleraausbrüche wird nur durch Sachverständige ausgeführt werden können, die über die epidemiologischen Erfahrungen bezüglich der Verbreitungsweise der Seuche genau unterrichtet sind. Sämtliche Krankheitsfälle, die choleraverdächtig erscheinen, unterliegen der Meldepflicht. Zur Meldung sind nicht nur die Ärzte, sondern auch die Haushaltungsvorstände verpflichtet. Auf telegraphische Aufforderung

hin sind von den mit der Cholerabekämpfung besonders betrauten Instituten aus sofort geeignete Ärzte mit einem für die Choleradiagnose eigens konstruierten „fliegenden Laboratorium“ an Ort und Stelle abzusenden. Neben der Erkennung der manifesten Krankheitsfälle wird es darauf ankommen, sämtliche Verdächtigen und auch die Gesunden der Umgebung bakteriologisch zu untersuchen. Die Cholerakranken werden sofort in besonderen Gebäuden eines Krankenhauses (Baracken) isoliert und behandelt, ihre Dejekte und ihre Wäsche desinfiziert. Von ihnen getrennt werden diejenigen untergebracht, die irgendwelche verdächtige Krankheitssymptome aufweisen („Krankheitsverdächtige“), und wieder in einem anderen Raume solche Personen, die zwar völlig gesund erscheinen, bei denen aber die Möglichkeit einer Ansteckung vorhanden war („Ansteckungsverdächtige“). Wenn bei letzteren die zweimalige bakteriologische Untersuchung negativ ausfällt, so werden sie nicht länger interniert, sondern für fünf weitere Tage einer mehrmaligen ärztlichen Revision ohne Aufenthaltsbeschränkung unterworfen. Die Isolierung derjenigen Leute aber, die, wenn sie auch völlig gesund erscheinen, Choleravibrionen mit den Entleerungen ausscheiden, darf erst dann aufgehoben werden, wenn die mehrmalige Untersuchung ihrer Fäces mittelst des Peptonwasseranreicherungsverfahrens das Fehlen von Choleravibrionen ergeben hat. Dasselbe gilt für die Cholerarekonvaleszenten.

Eine allgemeine Wohnungsdesinfektion ist bei Cholera nicht nötig, da der Choleraerreger nur eine sehr geringe Resistenz besitzt und Verstäubung der infektiösen Abgänge nicht in Betracht kommt. Neben der Desinfektion der Dejekte des Kranken und eventuell des Erbrochenen, die vor der Entleerung in den Abort am zweckmäßigsten mit Kalkmilch oder Chlorkalk $^1/_2$ Stunde lang erfolgt, ist der Wäsche eine besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden: sie wird im Krankenzimmer selbst durch Einlegen in Kresolseifenlösung oder Sublimat desinfiziert. Ferner sind die Aborte täglich mehrmals zu desinfizieren. Die Sitzbretter werden mit Sublimat oder Kresolseifenlösung sorgfältig gescheuert, in die Trichter wird Kalkmilch in größeren Mengen hinabgegossen. Auch die Desinfektion des Eß- und Trinkgeschirrs der Kranken darf nicht verabsäumt werden. Die Betten der Kranken werden im Dampfapparat desinfiziert, Bettstelle und Fußboden des Krankenzimmers werden mit Kresolseifenlösung abgewaschen.

Die Überwachung der Wasserversorgung zu Cholerazeiten ist, wie *Prophylaxe.* die oben kurz beschriebene Hamburger Epidemie wieder auf das Schlagendste bewies, von ganz besonderer Wichtigkeit. Nur wenn die Infektion des Trinkwassers mit Choleravibrionen verhütet wird, können in einem Orte eingeschleppte Cholerafälle auf einem kleinen Gebiet beschränkt bleiben; sobald das Trinkwasser verseucht ist, kommt es zu einer Ausbreitung der Erreger über das ganze Versorgungsgebiet und zu einer explosionsartigen Häufung der Krankheitsfälle.

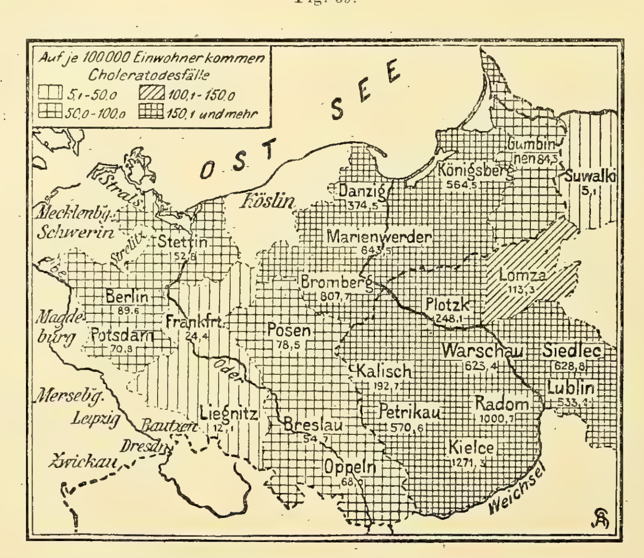
Die Schaffung eines einwandfreien Trinkwassers ist also besonders wichtig, aber auch besonders schwierig für Städte, die ihr Wasser aus Flußläufen entnehmen. Die Verunreinigung der Flüsse, namentlich in der Nähe der Wasserentnahmestellen, ist peinlichst zu verhüten. Die Sandfiltration, die für jedes Oberflächenwasser durchaus erforderlich ist, muß zu Cholerazeiten besonders streng überwacht werden durch genaueste bakteriologische Kontrolle der Wirksamkeit jedes einzelnen Filters. In kleineren Ortschaften, deren Bewohner auf das Wasser von Kessel-

brunnen angewiesen sind, muß eine sorgfältige Untersuchung aller dieser Wasserentnahmestellen vorgenommen werden. Brunnen, die als hygienisch nicht einwandfrei erkannt werden, sind polizeilich zu schließen.

Mit welchem Erfolge die Cholerabekämpfung in Deutschland durchgeführt ist, zeigen die in Fig. 39 und 40 wiedergegebenen Kartenskizzen. Während im Jahre 1873 in Ost- und West-Preußen ebensoviel Todesfälle wie in Russisch-Polen und Galizien vorkamen, schneidet 1894 mit der russischen Grenze die Choleraausbreitung scharf ab. Der Grund ist nur in der Durchführung des *Koch*schen Bekämpfungssystems in Deutschland gegeben.

Was nun schließlich noch die individuelle Prophylaxe anbetrifft, so kommt für Personen, die mit Cholerakranken zu tun haben, also in erster Linie Ärzte und Krankenpfleger, peinlichste Sauberkeit in Betracht.

Fig. 39.



Choleratodesfälle im östlichen Deutschland und den benachbarten Gouvernements von Rußland im Jahre 1873.

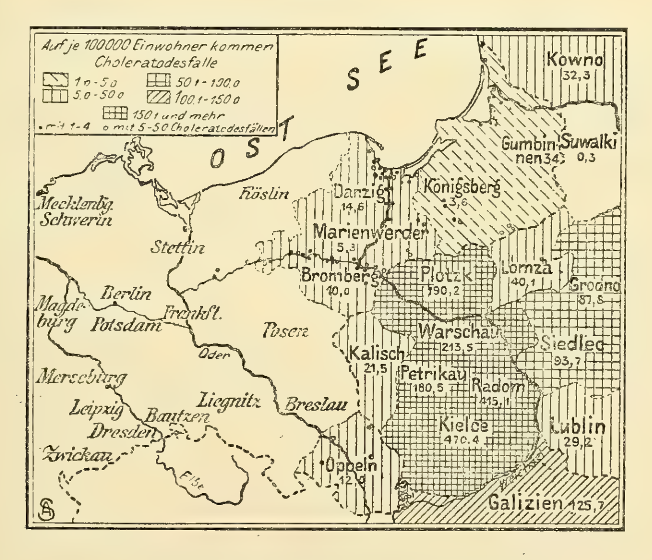
Desinfektion der Hände nach jeder Berührung des Kranken, seiner Wäsche und möglicherweise infizierter Gegenstände sind hier selbstverständliche Forderungen, ebenso das Verbot des Essens und Trinkens im Krankenzimmer.

Schutzimpfung.

Als besondere individuelle prophylaktische Maßnahme ist noch die Choleraschutzimpfung zu besprechen. Die ersten Schutzimpfungen des Menschen gegen Cholera wurden bereits 1884 von einem spanischen Arzte, *Ferran*, unternommen, waren jedoch, da dieser direkt aus Cholerastühlen gewonnene Bouillonkulturen, also sicherlich keine Reinkulturen einspritzte, erfolglos. Im großen führte *Haffkine* in Indien Immunisiesungen aus. Über 40000 Menschen wurden von ihm bis zum Jahre 1895 der Impfung unterzogen. *Haffkine* wandte, dem bekannten *Pasteur*schen Immunisierungsschema folgend, das sich bei Milzbrand, Hundswut usw. bewährt hatte, zwei verschieden starke Vaccins an, von denen das erstere

eine durch Züchtung bei hohen Temperaturen stark abgeschwächte, das zweite eine durch Tierpassagen für Meerschweinchen virulent erhaltene lebende Kultur enthielt. Die Reaktionen, welche den Impfungen folgten, waren im allgemeinen geringe (vorübergehende Temperatursteigerungen, Kopfschmerz und Mattigkeit, sowie Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle), trotzdem war die Durchführung der Impfungen bei der eingeborenen indischen Bevölkerung mit großen Schwierigkeiten verknüpft. Die zahlreichen statistischen Angaben, die über die Erfolge dieser Schutzimpfungen vorliegen, sind zum Teil nicht beweiskräftig, weil die spätere Infektionsgelegenheit je nach den Wohnorten der Geimpften und nach der Zeit und der Intensität, in welcher die Cholera dort auftrat, äußerst verschieden war. Doch besitzen wir zur Beurteilung der Schutzimpfungswirkung eine Anzahl von ge-

Fig. 40.



Choleratodesfälle im östlichen Deutschland und den angrenzenden Bezirken von Österreich-Ungarn und Rußland im Jahre 1894.

naueren Angaben aus kleineren Epidemieen, welche die Bewohner einzelner Ortschaften, Insassen von Gefängnissen oder einzelne Truppenteile betreffen, Fälle, in denen die betreffenden Menschen annähernd gleichmäßig der Infektion ausgesetzt waren. Es kann immerhin nicht zweifelhaft sein, daß der aktiven Immunisierung des Menschen eine prophylaktische Bedeutung zukommt. Dieses Ergebnis wurde später auch von anderen Seiten bestätigt. Eine Zusammenstellung der in verschiedenen Teilen Indiens bis zum Jahre 1899 durchgeführten Schutzimpfungen läßt z. B. erkennen, daß unter 6549 Nichtgeimpften 198 an Cholera erkrankten und 124 starben, während unter 5778 Geimpften nur 27 Erkrankungs- und 14 Todesfälle vorkamen.

In wissenschaftlicher Weise exakt begründet wurde die *Haffkine*sche Schutzimpfungsmethode erst durch *Kolle,* der nachwies, daß in dem Blutserum von Menschen, welche mit Choleravibrionen vorbehandelt

wurden, dieselben spezifischen Schutzstoffe (Bakteriolysine) auftreten, wie bei Leuten, welche die Cholera überstanden haben, und zwar in annähernd gleicher Höhe. *Kolle* stellte außerdem fest, daß dasselbe, was durch die Injektion lebender Kultur erreicht wird, auch mit abgetöteten Choleravibrionen gelingt. Die dazu notwendige Kulturmenge ist sehr gering, 2 *mg* Agarkulturmasse, die in 1 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und bei 58° C 1 Stunde lang abgetötet wird, genügt für die erste Injektion, während für die zweite die doppelte Dosis (4 *mg*) genommen wird. Ein Zusatz von 0·5% Phenol erwies sich für die Konservierung des Impfstoffes empfehlenswert, eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit findet dadurch nicht statt. Bei den nach dieser Methode Geimpften stellt sich wenige Stunden nach der Einspritzung an der Injektionsstelle ein mehr oder weniger stark empfindliches entzündliches Ödem ein, auch treten Fieber und Kopfschmerzen auf, ohne daß jedoch diese Symptome ein bedrohliches Bild bieten. Nach 1—2 Tagen sind sämtliche Reaktionen abgelaufen. Das Blutserum der Geimpften erreicht zwischen dem 10. und 24. Tage nach der Impfung die Höhe seiner Wirksamkeit. Während der bakterizide Titer des Serums ungeimpfter Menschen im Durchschnitt 0·2 *ccm* beträgt, genügt bei den Geimpften meist die Menge von 0·003 *ccm* des Serums, um ein Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Infektion mit 1 Öse virulenter Cholerakultur zu schützen. Es erhält also das Serum der Inokulierten so hohe Schutzwerte, wie sie selbst dasjenige von Cholerarekonvaleszenten nicht immer aufweist. Die Immunität, welche durch diese Schutzimpfung erzeugt wird, ist von langer Dauer: erst nach Ablauf eines Jahres beginnt der Gehalt des Serums an spezifischen Stoffen stark abzunehmen.

Über die Wirkung der Schutzimpfung mit abgetöteter Kultur liegt erst eine größere Statistik vor, welche jedoch die Wirksamkeit derselben außer Frage stellt. Im japanischen Regierungsbezirk Hiogo wurden während der dortigen Epidemie im Jahre 1902 77907 Personen geimpft. Von ihnen erkrankten an Cholera 47 (= 0·06%), es starben 20 (= 0·02%), während unter den 825287 Nichtgeimpften 1152 (= 0·13%) erkrankten und 863 (= 0·10%) starben. Besonders erwähnenswert ist dabei, daß alle Erkrankungen, die bei Geimpften auftraten, in die erste Zeit fielen, wo 2 *mg* injiziert wurden; als später 4 *mg* als Injektionsdosis gewählt war, wurden Erkrankungen unter Geimpften überhaupt nicht mehr beobachtet. Weiterhin wird berichtet, daß die Erkrankungen unter den Geimpften wesentlich leichter verliefen, als bei den Nichtgeimpften, die Mortalität betrug unter den ersteren 42·5%, unter den letzteren 75%.

Was die Bedeutung der Choleraschutzimpfungen in der Praxis anbelangt, so kommt für europäische Verhältnisse die Impfung größerer Menschenmassen nicht in Betracht, da wir in den besprochenen prophylaktischen Maßnahmen Mittel besitzen, die zur Eindämmung der einmal eingeschleppten Seuche völlig genügen. Immerhin könnten aber zu Kriegszeiten Situationen entstehen, in denen die Schutzimpfung unschätzbare Dienste leisten würde. Auch die Immunisierung von Ärzten und Krankenwärtern könnte während größerer Epidemieen in Frage kommen. Unter solchen Umständen würde die Impfung mit abgetöteten Kulturen der *Haffkine*schen Methode vorzuziehen sein, schon deshalb, weil der Impfstoff bezüglich der Verbreitung der Seuche unschädlich und auch gut konservierbar ist.

Serum-diagnostik.

Zur klinischen Diagnose der Choleraerkrankung werden die serumdiagnostischen Untersuchungsmethoden wohl kaum jemals herangezogen werden. Der Nachweis der Infektionserreger gelingt hier dank dem Peptonwasseranreicherungsverfahren so rasch und sicher, daß bis zu dem Zeitpunkt, in welchem im Blute der Kranken die spezifischen Agglutinine nachweisbar werden, die Diagnose wohl stets durch Auffindung der Vibrionen gesichert sein wird. Aber zur Feststellung abgelaufener Fälle wird die Prüfung des Serums mittelst der Agglutinationsreaktion in Betracht kommen können. Dasselbe gilt auch betreffs der spezifischen Bakteriolysine.

Serum-therapie.

Die Aussichten einer spezifischen Serumtherapie bei der asiatischen Cholera sind sehr geringe. Wir sahen, daß das schwere Krankheitsbild der Cholera auf die Vergiftung mit den Endotoxinen der im Körper sich vermehrenden und zerfallenden Choleravibrionen zurückzuführen ist. Ein therapeutisch wirksames Serum müßte also in erster Linie ein antitoxisches, d. h. gegen die Endotoxine wirksames sein. Wenn nun auch von verschiedenen Autoren behauptet wurde, daß sie durch Immunisierung von Tieren gegen besondere Choleragifte antitoxische Sera gewonnen hätten, so haben diese Behauptungen doch von keiner Seite eine Bestätigung erfahren. Bakterizide Cholerasera aber, deren therapeutische Wirksamkeit geprüft wurde, haben sich sowohl im Tierversuch wie beim kranken Menschen als durchaus wirkungslos erwiesen, sobald ausgesprochene Vergiftungserscheinungen vorlagen. Es ist sogar anzunehmen, daß hier Seruminjektionen direkt schädlich wirken können, weil sie durch plötzliche Zerstörung vieler Vibrionen eine Überschwemmung des Körpers mit deren Giftstoffen zur Folge haben würden. Günstiger könnten vielleicht die Verhältnisse bei Menschen liegen, die zwar schon infiziert sind, aber noch keine oder nur geringe Krankheitserscheinungen zeigen und bei denen sich die weitere Vermehrung der Choleravibrionen und somit der Ausbruch schwererer Krankheitserscheinungen vermeiden ließe. Aber auch diese theoretische Möglichkeit ist noch nicht erwiesen.

15. VORLESUNG.

Typhus abdominalis.

Geschichtliches.

Der Abdominaltyphus ist eine Infektionskrankheit, die schon im Altertum bekannt und weit verbreitet war. Unter dem Namen Typhus wurde jedoch nicht allein die spezifische, nach unseren heutigen Kenntnissen wohl abgegrenzte Darmkrankheit verstanden, sondern bis in die zweite Hälfte des letzten Jahrhunderts hat man eine große Gruppe von Krankheiten darunter zusammengefaßt, die mit auffallender und längerer Störung des Bewußtseins verknüpft sind (τῦφος = Dunst, Nebel). Erst sehr spät gelang es der fortschreitenden klinischen und pathologisch-anatomischen Wissenschaft, allmählich die einzelnen Krankheitsformen, die von dem Abdominaltyphus zu trennen sind und unter denen septische Erkrankungen, der Flecktyphus und das Rückfallfieber die größten Schwierigkeiten für die Differenzierung boten, auszuscheiden.

Bezüglich der Ätiologie herrschten zunächst die mannigfachsten Anschauungen. Vornehmlich wurde die Entstehung des Typhus auf miasmatische Einflüsse zurückgeführt, auf Vergiftungen durch schädliche Gase, die bei der Zersetzung organischen Materials, namentlich menschlicher Entleerungen, entstehen sollten. Boden und Luft spielten bei diesen durch umfangreiches Beobachtungsmaterial anscheinend gestützten Hypothesen eine große Rolle, dem Trinkwasser wurde nur für besondere Fälle, wenn es mit zersetzten Fäces verunreinigt war, eine immerhin untergeordnete Bedeutung zuerkannt. Bekanntlich haben sich derartige Boden- und Lufttheorieen bei einigen Ärzten, wenn auch an die modernen Erfahrungen angepaßt, bis in die neuere Zeit erhalten und auch heute sind sie leider noch nicht ganz verschwunden.

Die Annahme, daß der Typhus durch ein contagium vivum verursacht und durch unmittelbare oder mittelbare Übertragung vom Kranken aus verbreitet würde, tauchte im Gegensatz zur Zersetzungstheorie schon etwa um die Mitte des letzten Jahrhunderts auf, allein auch für die Verbreitung dieses Kontagiums wurden Luft und Boden angeschuldigt. Erst dem Engländer *Budd* (1856) war es vorbehalten, für die Entstehung und Verbreitung des Typhus Grundsätze aufzustellen, die den heute gültigen Anschauungen annähernd entsprechen. Er leugnete vor allem die Möglichkeit, daß die Krankheit aus Fäulnisprozessen organischer Stoffe auf und im Boden spontan entstehen könnte, und stellte den Satz auf, daß jeder neue Krankheitsfall auf einen gleich-

artigen Fall zurückzuführen sei. Nicht Zersetzung irgendwelcher Fäkalien, sondern stets nur die Ausleerungen Typhuskranker seien die Ursachen neuer Fälle und durch Unschädlichmachung der das spezifische Gift enthaltenden Fäces müsse sich die Krankheit unterdrücken lassen. Trotz dieser für die damalige Zeit auffallend genau präzisierten Beobachtungen brachten die nächsten Dezennien keine nennenswerten Fortschritte, weil die gegenteiligen, unter dem Einflusse *v. Pettenkofers* weitverbreiteten Theorieen die Forschung immer wieder in falsche Bahnen lenkten. Große Mühe wurde darauf verwendet, die Rolle des Bodens für die Vermehrung des Typhusgiftes zu studieren. Es wurde auf Grund umfangreicher epidemiologischer Beobachtungen angenommen, daß das Typhusgift im Boden einen Reifungsprozeß durchmachen müsse, ehe es für den Menschen infektiös werde, und daß es dann, namentlich bei Aufwühlung des Erdbodens gelegentlich größerer Erdarbeiten, an die Oberfläche gelange und durch die Luft, seltener durch das Wasser auf den Menschen übertragen würde. Diese lokalistische Theorie, die in *Buhl* und *v. Pettenkofer* ihre berühmtesten Verfechter fand, war bis zum Ende der achtziger Jahre die herrschende; sie fand ihren Höhepunkt in der auf großen statistischen Erhebungen aufgebauten Lehre von dem Einfluß des Grundwasserstandes auf die Verbreitung des Typhus.

Die neue Ära unserer jetzigen Kenntnisse über die Ätiologie des Abdominaltyphus und damit auch der auf ihnen basierenden exakten Forschungen über die Verbreitungsweise begann mit der Entdeckung des Typhusbazillus, die in das Jahr 1880 fällt. *Eberth* sah die Bazillen zuerst in den Mesenterialdrüsen und in der Milz von Typhusleichen, fast gleichzeitig fand sie *R. Koch*, der sie auch in Schnitten durch Darmwand, Milz, Leber und Niere nachwies und zuerst genau abbildete. Ein eingehenderes Studium war jedoch erst möglich, als es *Gaffky* gelang, die Erreger zu isolieren und Reinkulturen anzulegen. Der letztgenannte Forscher hat auch das große Verdienst, über die Verteilung der vielfach auch als *Eberth-Gaffky*sche Bazillen bezeichneten Typhuserreger im erkrankten Körper, sowie über ihr ständiges Vorkommen bei allen Typhusfällen und über das Fehlen bei anderweitigen Erkrankungen exakte und umfangreiche Beobachtungen angestellt zu haben, auf denen dann weitere Studien über das Wesen der Krankheit, die Heilung, Immunisierung und Bekämpfung aufgebaut werden konnten.

Der Typhusbazillus, Morphologie.

Der Typhusbazillus ist ein 1—2 μ langes, plumpes Stäbchen mit leicht abgerundeten Ecken. Auf künstlichen Nährböden, namentlich auf Gelatine und auf der Kartoffel wächst er häufig zu längeren Fäden aus. Von den ihm nahestehenden Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe ist der Typhusbazillus durch seine Form nicht zu unterscheiden, wenn er im allgemeinen vielleicht auch zierlicher ist, als die anderen Mikroorganismen dieser Gruppe. Sporen bildet der Typhusbazillus nicht. Er besitzt eine größere Anzahl (meist 10—12) welliger Geißeln, die rings um den Bakterienleib angeordnet sind. Die gebräuchlichen Anilinfarben nimmt der Bazillus leicht an, nach der *Gram*schen Methode wird er entfärbt.

Beweglichkeit.

Den Geißeln verdankt der Typhusbazillus eine lebhafte Beweglichkeit, die allerdings nur bei jungen Kulturen und ferner nur dann deutlich in Erscheinung tritt, wenn die Kultur auf einem gut zusagenden Nährboden, vor allem in Bouillon, gewachsen ist. Die Prüfung der Beweglichkeit ist bei der Prüfung einer verdächtigen Kultur unerläßlich,

denn das typische Bacterium coli ist unbeweglich oder zeigt wenigstens eine äußerst träge Eigenbewegung.

Kulturelles Verhalten. Der Typhusbazillus entwickelt sich gut auf den meisten gebräuchlichen Nährböden, falls dieselben nicht von zu stark alkalischer oder zu stark saurer Reaktion sind. Das Wachstum auf Agar bietet im Vergleich zu anderen, dem *Eberth-Gaffky*schen Bazillus ähnlichen Bakterien wenig Charakteristisches, die Oberflächenkolonieen pflegen allerdings meist kleiner und zarter zu sein, als gleichaltrige Kolonieen des Bacterium coli commune. Auf der Oberfläche der Gelatineplatte wächst der Bazillus meist zu zarten, durchscheinenden Kolonieen aus, welche sogenannte „Weinblattform" zeigen. Sie bestehen aus einem dunkleren Zentrum, dem „Nabel", und einem durchsichtigen, außen gezackten oder wellenförmigen Rand, zu welchem sich von der Mitte der Kolonie Blattrippen ähnliche Stränge hinziehen. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Gelatinekolonieen von der beschriebenen Form sind stets als typhusverdächtig anzusehen, immerhin aber ist dieses kulturelle Verhalten als ein für Typhusbazillen absolut charakteristisches nicht anzusehen, denn es kommt auch bei anderen Bakterienarten mitunter zur Bildung derartiger Kolonieen und andrerseits nehmen auch nicht alle oberflächlichen Typhuskolonieen jene Form an. Es spielen hier auch geringe Verschiedenheiten in der Zusammensetzung des Nährbodens eine bedeutungsvolle Rolle.

Auf der Oberfläche der Kartoffel wächst der Bazillus unter Bildung eines zarten unsichtbaren Häutchens, dessen man erst bei der Berührung mit der Platinnadel gewahr wird. Das Bacterium coli dagegen bildet einen grauen oder braunen dicken Belag. Wie neuere Untersuchungen zeigten, ist auch das Wachstum des Typhusbazillus auf der Kartoffel nicht immer ein gleiches, sondern es kommen Kartoffelsorten vor, auf denen ein durchaus coliähnliches Wachstum eintritt; es handelt sich hier anscheinend um Sorten, deren Fleisch nicht die gewöhnliche, leicht saure, sondern eine alkalische Reaktion gibt. — Bouillon wird durch das Wachstum des Typhusbazillus gleichmäßig getrübt.

Die übergroße Menge der speziell für die Typhusdiagnose empfohlenen Kulturmethoden kann hier nicht ausführlich besprochen werden, es seien vielmehr nur diejenigen unter ihnen erwähnt, welche allerseits anerkannte differentialdiagnostische Merkmale gegenüber den dem Typhusbazillus nahestehenden Bakterienarten bieten. Dahin gehören:

1. Die Lackmusmolke nach *Petruschky*. Die Herstellung dieses Nährbodens wird im Anhang besprochen. Die meisten Bact. coli-Arten des Darmes rufen in dieser Molke beim Wachstum eine leichte milchige Trübung und durch die Produktion von Säuren eine ziemlich intensive rote Färbung hervor, während der Typhusbazillus nur eine ganz geringe Verfärbung des violetten Tones in den roten bewirkt. Wichtig ist namentlich, daß verschiedene Bakterienarten, welche im Darme gesunder Menschen, aber auch speziell in Typhusstühlen häufig beobachtet werden, die sogenannten Alkalibildner (Bac. faecalis alcaligenes u. m. a.), mittelst Wachstums in Lackmusmolke leicht differenziert werden können. Diese Alkalibildner, welche ebenso wie der Typhusbazillus außerordentlich lebhaft beweglich sind, färben die Lackmusmolke infolge der Produktion von Alkali stark blau. Wenn man die Prüfung des Typhusbazillus mittelst Wachstums in Molke vornimmt, ist es stets notwendig, Kontrollen mit echten Typhusstämmen, echten Bact. coli-Stämmen, sowie mit ungeimpften

Röhrchen, welche gleichfalls im Brutschrank bei 37° C gehalten werden. anzusetzen. Natürlich muß in alle Röhrchen möglichst die gleiche Menge Kulturmaterial eingesät werden. Den Ausfall der Reaktion soll man nach 24 Stunden, höchstens noch nach 48 Stunden prüfen, weil in späterer Zeit vielfach wieder eine Änderung des Farbentones („Umschlagen" der Reaktion) eintritt, welche durch Zersetzungen bedingt wird.



Fig. 41.



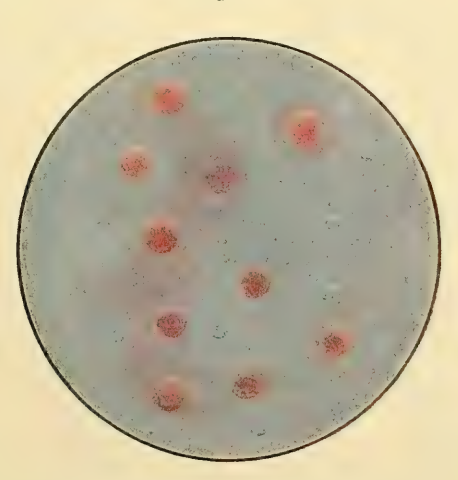
Typhuskolonieen auf Lackmus-Milchzuckerplatten.

Fig. 42.



Bact. coli-Kolonieen auf Lackmus-Milchzuckerplatten.

Fig. 43.



Bact. coli-Kolonieen (rot) und Typhuskolonieen (blau) auf Lackmus-Milchzuckerplatten.

2. Die Gärungsprobe. In traubenzuckerhaltigen Nährböden bildet der Typhusbazillus selbst nach mehrtägigem Wachstum kein Gas, während die meisten Koliarten in solchen schon nach 24stündigem Wachstum eine intensive Gasentwicklung herbeiführen. Am deutlichsten tritt der Ausfall dieser Probe bei Verwendung 2%iger Traubenzuckerbouillon in Gärungskölbchen in Erscheinung.

3. Indolbildung. Beim Wachstum in Bouillon oder Peptonlösung bilden die Typhusbazillen selbst nach mehrtägigem Wachstum keine Spur von Indol, während fast alle Colistämme Indol erzeugen. Man prüft eine Kultur auf Indolnachweis in der Weise, daß man zu einem Röhrchen von 10 *ccm* Inhalt $^1/_2$—1 *ccm* einer 0·02%igen Kaliumnitritlösung und nach Durchschütteln der Flüssigkeit einige Tropfen chemisch reiner konzentrierter Schwefelsäure zufügt. Ist Indol vorhanden, so färbt sich die Flüssigkeit rot. Oft ist diese Rotfärbung eine sehr schwache; man kann dieselbe dann deutlicher machen, wenn man den sich bildenden roten Farbstoff, das Nitrosoindol, durch Amylalkohol ausschüttelt.

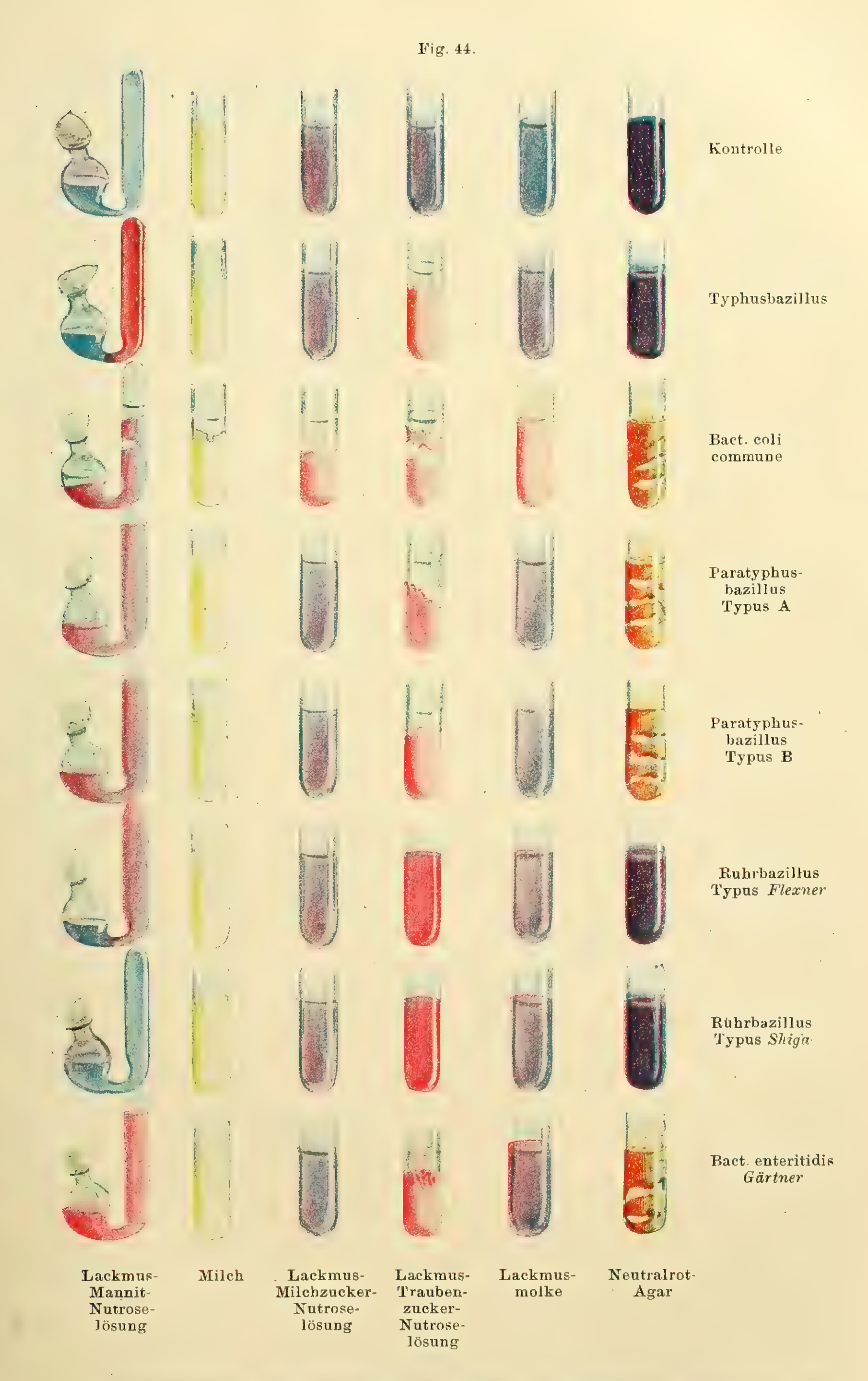
4. Wachstum in Milch. In Milch vermehrt sich der Typhusbazillus nur sehr langsam. Er ruft keine Gerinnung derselben hervor, während die meisten Coliarten schon nach 24—48 Stunden Koagulation bewirken.

5. Neutralrotagar nach *Rothberger*, modifiziert nach *Scheffler* (s. Anhang!), welcher wegen der sinnfälligen Unterschiede, die schon nach 24stündigem Wachstum zwischen Typhusbazillen und einer großen Anzahl typhusähnlicher Bakterien deutlich ausgesprochen sind, sich überall eingebürgert hat. Wenn man in Röhrchen mit diesem Nährboden, der flüssig gemacht und auf etwa 40° C wieder abgekühlt ist, Typhusbazillen einsät und gleichmäßig verteilt, so verändern diese während eines 24stündigen Wachstums die Farbe des Agars nicht, während Bacterium coli und der Typus B des Paratyphusbazillus Entfärbung und Fluoreszenz bewirkt und außerdem Gasbildung hervorruft. Auch dieser Nährboden ermöglicht nicht, alle Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe vom echten Typhusbazillus zu trennen, der Bacillus faecalis alcaligenes, der Ruhrbazillus u. a. m. wachsen ebenso wie der *Eberth-Gaffky*sche Bazillus.

6. Lackmus-Milchzucker-Agar nach *v. Drigalski* und *Conradi* (s. Anhang!), welcher ausschließlich in Form von Platten verwendet und durch Verreiben des Untersuchungsmaterials auf deren Oberfläche beimpft wird. Wenn man auf diesem Nährboden durch fraktionierte Aussaat isolierte Kolonieen der einzelnen Bakterienarten erzielt hat, so bieten sich schon nach 12—24 Stunden folgende Unterschiede: Die Kolonieen der gewöhnlichen Coliarten haben infolge der Säurebildung in ihrer Umgebung den blauen Nährboden deutlich gerötet (s. Fig. 42), die Kolonieen des Typhusbazillus dagegen, die außerdem zarter und durchscheinender, meist auch kleiner sind als die Colikolonieen, haben die Farbe des Agars unverändert gelassen (s. Fig. 41). Wenngleich nun jedoch auch andere Bakterienarten, beispielsweise der Bac. faecalis alcaligenes, der Proteusbazillus u. a. m., auf derartigen Platten ebenso wachsen wie der Typhusbazillus, so ist doch für die praktische Typhusdiagnostik schon viel gewonnen, wenn man aus dem Bakteriengemisch schnell und sicher die Colikolonieen ausschalten kann. Der Lackmus-Milchzucker-Agar erfreut sich daher mit Recht einer großen Beliebtheit. Der Kristallviolett-Zusatz wurde diesem Nährboden gegeben, um dadurch ein Zurückdrängen der gewöhnlichen Fäcesbakterien zu bewirken und somit eine Überwucherung des Typhusbazillus, der durch das Kristallviolett nicht wesentlich geschädigt wird, zu verhüten.

7. Lackmus-Nutrose-Milchzucker-Lösung nach *Barsiekow* (s. Anhang!) wird vom Typhusbazillus unverändert gelassen, während sich eine große Anzahl typhusähnlicher Bakterien von ihm durch Säure-

Fig. 44.



Kulturelles Verhalten des Typhusbazillus und einiger ihm nahestehender Bakterien in den wichtigsten differentialdiagnostischen Nährmedien.

bildung, eventuell auch durch Koagulation des Nutrose-Kaseins unterscheiden lassen.

8. In Lackmus-Nutrose-Traubenzucker-Lösung nach *Barsiekow* (s. Anhang!) ruft dagegen auch der Typhusbazillus Säurebildung und Koagulation hervor.

9. Auf Fuchsin-Agar nach *Endo* (s. Anhang!) wächst der Typhusbazillus und ebenso allerdings eine große Anzahl ihm nahestehender Arten farblos, während die Kolonieen des Bacterium coli commune sich durch die leuchtend rote Färbung ihres Zentrums sofort deutlich erkennen lassen.

Wenn wir nun die Leistungsfähigkeit der einzelnen soeben besprochenen kulturellen Differenzierungsmittel näher betrachten, so ist zu bedenken, daß keines von ihnen für sich allein genommen maßgebend für die Diagnose sein kann. Die typischen Colibakterien lassen sich zwar leicht von Typhusbazillen trennen, aber es gelingt dies nicht bei einer sehr großen Anzahl atypischer Varietäten jener großen Bakteriengruppe. Die einzelnen Formen dieser „typhusähnlichen" Bakterien, die uns namentlich bei Stuhluntersuchungen überall begegnen, haben bald dieses, bald jenes Kennzeichen mit dem Typhusbazillus gemeinsam und stehen in bezug auf ihre chemischen Wirkungen und ihre morphologischen und biologischen Eigentümlichkeiten in allen nur denkbaren Kombinationen zwischen letzterem und dem typischen Bact. col. commune. Es muß also zu einer einwandfreien kulturellen Differenzierung eine größere Zahl von Proben herangezogen werden, deren jeder einzelner nur immer ein negativer Wert zukommt, d. h. deren Nichtbestehen die Diagnose „Typhusbazillus" ausschließt, deren positiver Ausfall jedoch für sich allein niemals zu einem bejahenden Urteil berechtigt.

Wenn wir nochmals diejenigen Anforderungen kurz zusammenstellen wollen, die eine Typhuskultur unbedingt erfüllen muß und welche für die Stellung einer kulturellen Differentialdiagnose heute wohl allgemein anerkannt sind, so wären dies folgende: Der Typhusbazillus soll 1. eine größere Zahl peritricher Geißeln besitzen und in gut zusagenden Nährmedien lebhaft beweglich sein, 2. er soll sich nach *Gram* entfärben und darf 3. in Peptonwasser oder Bouillon kein Indol, 4. in Traubenzuckerbouillon kein Gas bilden, 5. Lackmusmolke soll er nur im geringen Grade röten und nicht wesentlich trüben (die Milchprobe kann, wenn die Gärungs- und die Lackmusmolkenprobe angestellt sind, fortfallen), 6. Stichkulturen in Neutralrotagar sollen die Farbe des Nährbodens nicht verändern, 7. die Oberflächenkolonieen auf Lackmus-Milchzuckeragar müssen ziemlich klar durchscheinende, tautropfenähnliche Gebilde darstellen, die, an sich farblos, die blaue Farbe des Agars in ihrer Umgebung unverändert lassen, 8. in Lackmus-Nutrose-Traubenzuckerlösung soll Säurebildung und Gerinnung, in Lackmus-Nutrose-Milchzuckerlösung keine Veränderung eintreten, 9. das Verhalten der verdächtigen Kultur auf Gelatine und auf der Kartoffel wird am praktischesten mit demjenigen einer als einwandfrei bekannten Kontrolltyphuskultur verglichen, was übrigens stets auch für die Anstellung der anderen erwähnten Proben empfehlenswert ist.

In Fig. 44 ist das kulturelle Verhalten des Typhusbazillus in einigen differentialdiagnostisch wichtigen Nährmedien demjenigen anderer Bakterien, die ihm im System nahe stehen, gegenübergestellt.

Als Ergänzung der kulturellen Differenzierung und gleichsam als Schlußstein der Diagnose sind zur einwandfreien Identifizierung einer verdächtigen Kultur stets die spezifischen Immunitätsreaktionen anzustellen, und zwar in derselben Weise, wie es früher im Kapitel „Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik“ beschrieben wurde, sowohl die spezifische Agglutination, als auch der *Pfeiffer*sche Versuch. Wir werden hierauf später zurückkommen.

Resistenz.

Außerhalb des menschlichen Körpers vermag sich der Typhusbazillus unter Umständen längere Zeit lebensfähig zu erhalten, besonders wenn er vor Licht und Austrocknung geschützt ist. Gegen Desinfektionsmittel ist er ziemlich widerstandsfähig, $1^0/_{00}$ Sublimat und $5^0/_0$ Karbollösung müssen $^1/_2$ Stunde einwirken, um eine sichere Abtötung zu garantieren. Auch gegen hohe Temperaturen ist die Resistenz eine ziemlich hohe, man muß Kulturaufschwemmungen mindestens 1 Stunde auf 60° erhitzen, wenn eine Vernichtung der Bakterien erreicht werden soll. Kälte dagegen verträgt der Typhusbazillus gut, in Eis hält er sich mehrere Monate in infektionsfähigem Zustande. Im Wasser geht er verhältnismäßig schnell zugrunde, offenbar aus Mangel an Nährstoffen und infolge der Konkurrenz der Wasserbakterien, im Schlamm von Brunnen und Teichen aber ist die Möglichkeit eines Fortlebens wohl häufig gegeben.

Tierpathogenität.

Die Pathogenität der Typhusbazillen für Versuchstiere ist eine ziemlich geringe. Durch die dem natürlichen, beim Menschen vorkommenden Infektionsmodus per os entsprechende Infektion ist es bisher nicht gelungen, Tiere mit Typhus zu infizieren. Auch der anderweitigen experimentellen Infektion setzen die meisten Versuchstiere einen ziemlichen Widerstand entgegen. So gelingt es vom subkutanen Gewebe aus in der Regel erst bei Anwendung sehr großer Bakterienmengen, bei Versuchstieren eine krankmachende, beziehungsweise tödliche Wirkung hervorzurufen. Aber immerhin vermögen sich die Typhusbazillen im Tierkörper, wenn auch nur in beschränktem Grade, zu vermehren und sind somit als pathogen auch für Tiere zu bezeichnen. Ebenso wie bei der menschlichen Typhuserkrankung, bei welcher die durch den Zerfall der im Körper zugrunde gehenden Typhusbazillen freiwerdenden Gifte das Krankheitsbild bedingen, tritt auch die Erkrankung bzw. der Tod der Versuchstiere durch Vergiftung ein.

Virulenz.

Die Virulenz der einzelnen Typhuskulturen, wie man sie aus dem typhuskranken Menschen oder der Typhusleiche isolieren kann, ist großen Schwankungen unterworfen. Als die geeignetste Tierart für die Virulenzbestimmung ist das Meerschweinchen anzusehen, als die geeignetste Infektionsart die intraperitoneale Injektion. Es gibt Stämme, welche bei $^1/_{10}$—$^1/_{30}$ Öse imstande sind, Meerschweinchen innerhalb 12—24 Stunden bei intraperitonealer Einverleibung zu töten, in seltenen Fällen werden sogar Stämme von $^1/_{100}$ Öse Virulenz gefunden. Bei anderen Kulturen liegt die Dosis letalis minima bei $^1/_4$—$^1/_2$ Öse. Es findet, wenn die Dosis letalis minima überschritten ist, bei den virulenten Kulturen eine lebhafte Vermehrung der Typhusbazillen im Peritoneum der Tiere statt. In das Blut dringen dieselben nur dann in größeren Mengen ein, wenn der Prozeß zum Tode führt; sie sind dann bei den gestorbenen Tieren, außer im Peritoneum, im Blute und in den Organen durch Kultur und mikroskopisches Präparat nachzuweisen.

Toxinbildung.

Die Giftstoffe der Typhusbazillen sind in den Bakterienleibern enthalten, genau wie bei den Cholerabakterien. Extrazelluläre Gifte, welche ähnlich wie das Diphtheriegift sezerniert werden und in den Nährböden in löslicher Form enthalten sind, wurden bisher trotz zahlreicher darauf gerichteter Untersuchungen nicht nachgewiesen.

Fundorte im kranken Menschen und Nachweis in den Fäces

Nachdem wir nun die wichtigsten Merkmale des Typhusbazillus kennen gelernt haben, müssen zunächst die Fragen erörtert werden, wo wir ihn im erkrankten Menschen finden werden und wie die diesbezüglichen Untersuchungen anzustellen sind.

In den menschlichen Körper gelangen die Typhusbazillen auf dem Wege des Magendarmkanals. Sie siedeln sich im Dünndarm, besonders im unteren Ileum an, wo sie in die *Peyer*schen Plaques und solitären Follikel eindringen, damit den Typhusprozeß einleitend. Diese schwellen in der ersten Krankheitswoche allmählich an. Es bilden sich auf ihrer Oberfläche nekrotische Schorfe, die meist in der dritten Woche abgestoßen werden und dann die Entstehung der typhösen Geschwüre veranlassen. Man wird also die Typhuserreger in erster Linie in den Darmentleerungen zu suchen haben und wird sie bei sachgemäßer Untersuchungsmethodik auch vielfach finden. Aber ihr Nachweis in den Fäces ist oft mit großen Schwierigkeiten verknüpft, weil uns die so reiche und so vielgestaltige Flora des Darminhaltes das Auffinden bestimmter Bakterien, wenn dieselben nicht in großer Menge vorhanden sind, erschwert. Die Typhusbazillen werden häufig nur in sehr geringen Mengen mit den Fäces ausgeschieden und namentlich im Beginn der Krankheit, wo es auf das Gelingen eines ätiologischen Nachweises besonders ankommt, sind oft alle Bemühungen vergeblich. Der Typhusbazillus ist bei vielen Typhuskranken im Blut und den Organen in größerer Menge vorhanden, im Darminhalt dagegen nur ganz spärlich. Besonders reichlich werden die Krankheitserreger im Stuhl zur Zeit der Schorfabstoßung gefunden.

Für die Isolierung von Typhusbazillen aus Fäces sind unzählige Methoden und spezielle Nährböden empfohlen worden, die alle darauf hinausgingen, dem Typhusbazillus besonders gute Wachstums- und Vermehrungsbedingungen zu bieten, die zahlreichen Arten der gewöhnlichen Fäcesbakterien aber in ihrer Entwicklung zu schädigen. Alle diese Nährböden, die hier nicht näher beschrieben werden sollen, haben die auf sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt, sie wirken auf den Typhusbazillus meist ebenso entwicklungshemmend, wie auf die Darmbakterien. Wir besitzen kein Verfahren, welches uns eine elektive Anreicherung von Typhusbazillen aus einem Bakteriengemisch ermöglicht, so wie dies das Peptonwasserverfahren für die Choleravibrionen tut. Es kann bei allen bis jetzt empfohlenen Kulturverfahren nur ein minimaler Bruchteil der Entleerungen untersucht werden und durch diese Tatsache ist auch den besten Methoden ihre natürliche Grenze gezogen. Zweifellos hat ein Teil der zahlreichen empfohlenen Methoden große Vorzüge, namentlich für den, der auf sie speziell eingearbeitet ist, aber es kommt bei der Untersuchung der Typhusentleerungen viel weniger auf die Art des zu verwendenden Nährbodens, als vielmehr auf große Übung und sachverständige Ausführung der Untersuchungen an und auf große Ausdauer.

Besonders erwähnt seien hier nur zwei Untersuchungsmethoden, die in neuerer Zeit für den Nachweis von Typhusbazillen in Fäces be-

Fig. 45.



Dünndarm mit Typhusgeschwüren.

sonders empfohlen wurden. *Hoffmann* und *Ficker* gingen von der Erfahrung aus, daß Koffein unter gewissen Bedingungen Colibakterien im Wachstum hemmt, Typhusbazillen dagegen nicht. Sie empfehlen zu einer Vorkultur ein nach besonderer Vorschrift herzustellendes Fleischwasser dem auf 100 *ccm* 105 *ccm* einer 1·2%igen Koffeinlösung und 1·4 *ccm* einer 0·1%igen Kristallviolett-Lösung zuzusetzen sind. Die Fäcesproben sollen in dieser Nährflüssigkeit 13 Stunden bei 37° C gehalten werden, worauf dann die Aussaat kleiner Mengen der letzteren auf Serien von Lackmus-Milchzucker-Agarplatten und weitere Verarbeitung derselben in der üblichen Weise erfolgt. Wenn durch dieses Verfahren ein Nachweis von Typhusbazillen nicht gelingt, soll die Ausfällung der inzwischen auf Eis aufbewahrten Vorkulturflüssigkeit durch Typhusserum (nach *Altschüler*, s. S. 164) und Aussaat des Sedimentes auf Agarplatten angeschlossen werden. — *Lentz* und *Tietz* hat sich eine Vorkultur auf Malachitgrün-Agar (s. Anhang) gut bewährt. Durch das Malachitgrün wird eine Wachstumshemmung der gewöhnlichen Colibakterien und anderer Fäcesbakterien bewirkt. Nach 16—20stündigem Wachstum werden die Platten dieses Nährbodens, welche oberflächlich mit den Stuhlproben beschickt wurden, mit etwa 10 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung übergossen und nach 2 Minuten durch vorsichtiges Schwenken der Kulturrasen vom Nährboden abgeschwemmt. Dabei lösen sich die lockeren Typhus- (und ebenso Paratyphus-) Kolonieen auf, während die dicken Colikolonieen sich höchstens in toto ablösen und in der Flüssigkeit der nunmehr möglichst schräg gestellten Platte alsbald zu Boden sinken. Von der Oberfläche der Aufschwemmung werden dann Lackmus-Milchzucker-Agarplatten angelegt.

Die soeben kurz geschilderten Verfahren haben zweifellos große Vorzüge vor den einfachen Untersuchungsmethoden, immerhin ist aber das Gelingen des Typhusbazillennachweises von einer peinlich genauen Herstellung der Nährböden und sogar von der Güte der zu verwendenden Chemikalien in hohem Grade abhängig. Da ihre Anwendung nur in Laboratorien in Frage kommt, die sich speziell mit Typhus- und Paratyphusuntersuchungen beschäftigen, so kann hier auf die detaillierten Vorschriften nicht näher eingegangen werden.

Wenn der zu untersuchende Stuhl Schleimflöckchen enthält, die als Produkt der erkrankten Darmschleimhaut angesehen werden können, so wird man diese heraussuchen und nach mehrmaligen Waschungen in steriler physiologischer Kochsalzlösung, durch welche die anhaftenden Fäcesbakterien nach Möglichkeit entfernt werden sollen, zur Aussaat benutzen. Sonst werden kleinste Mengen der diarrhoischen Entleerungen oder — wenn es sich um geformte Kotballen handelt — der mit Bouillon hergestellten Verdünnungen durch Oberflächenaussaat auf einer oder mehreren Serien Lackmus-Milchzucker-Agarplatten gleichmäßig verteilt. Nach 18—24stündigem Wachstum werden zunächst verdächtige isolierte Kolonieen herausgesucht und diese mit Hilfe der bereits beschriebenen „orientierenden Agglutinationsprobe" geprüft. Nach Anlegung von Reinkulturen aus dem Rest solcher Kolonieen, die eine positive Agglutination zeigten, werden dann am nächsten Tage die oben besprochenen differentialdiagnostischen kulturellen Untersuchungen und die quantitative Agglutinationsprobe angesetzt.

im Blut Die Darmwand und der Darminhalt sind nun aber beim Typhus nicht die einzigen Fundorte der Infektionserreger im menschlichen Körper, wie es

z. B. bei der Dysenterie und der Cholera der Fall ist. Die Typhusbazillen dringen von ihren ursprünglichen Herden in der Darmwand aus weiter vor in die Mesenterialdrüsen und gelangen dann in das zirkulierende Blut, durch welches sie in alle Körperorgane verschleppt werden können. Im zirkulierenden Blut gelingt der Nachweis der Erreger durch Züchtung in einem großen Prozentsatz der Fälle, wenn die Untersuchung auf der Höhe der Krankheit vorgenommen wird. Einige Autoren hatten in etwa 80% der auf diese Weise untersuchten Fälle positive Resultate. Als der geeignetste Zeitpunkt für die Blutuntersuchung wird die Zeit des Roseolenausbruchs, d. h. der Anfang der zweiten Krankheitswoche, angegeben, doch ist eine Züchtung von Typhusbazillen aus dem Blut mehrfach schon am dritten oder vierten Krankheitstage geglückt. Ein Haupterfordernis für das Gelingen des Nachweises ist eine sofortige ausgiebige Verdünnung des Blutes, das unter aseptischen Kautelen der Vena mediana entnommen wird. In Mengen von etwa 10—40 Tropfen wird es direkt in *Erlenmeyer*sche Kölbchen mit Bouillon verbracht oder in entsprechende Mengen flüssigen Agars, die dann sofort zu Platten ausgegossen werden. Wenn die geprüften Blutmengen Typhusbazillen enthalten, dann gelingt der Nachweis auf diese Weise sehr leicht, weil der störende Einfluß anderer Bakterienarten fortfällt. Übrigens ist die Menge der im Blut nachweisbaren Typhusbazillen nicht etwa prognostisch verwertbar, wie dies mehrfach behauptet wurde; sie geht mit der Schwere der Erkrankung keineswegs parallel.

Wenn der Typhus wegen des Vorkommens der Erreger im Blut auch zu den septikämischen Erkrankungen gerechnet werden kann, so findet doch eine Vermehrung der Typhusbazillen im Blut nur in beschränktem Maße statt.

in den Roseolen

Aus den Kapillaren treten die Typhusbazillen häufig aus, vermehren sich in dem Gewebssafte und verursachen dann kleine nekrotische Herde, in denen sie, in Nestern zusammenliegend, durch Schnittpräparate leicht gefunden werden. Metastatische Herde stellen auch die Roseolaflecke der Haut dar. Die Typhusbazillen sind also nicht im Blute der Roseolen zu suchen, sondern in ihrem Gewebssaft. Die Hyperämie der Roseolaflecke ist als eine sekundäre, durch den Reiz der Bakterien bedingte aufzufassen. Um Roseolensaft zu gewinnen, wird nach Desinfektion des Operationsgebietes unter tunlichster Vermeidung stärkerer Blutung mit einem scharfen Löffel etwas Gewebe oberflächlich entfernt und sofort in Bouillonröhrchen verbracht. Wenn man auf diese Weise mehrere, möglichst frisch entstandene Roseolen (in den älteren sterben die Bazillen allmählich ab) untersucht, so kann man nach den Erfahrungen zahlreicher Autoren auf zirka 80—90% positiver Erfolge rechnen.

in Milz, Leber und Knochenmark

Weiterhin finden sich die Typhusbakterien während der Höhe der Erkrankung regelmäßig in der Milz, der Leber, Galle und im Knochenmark. Sie halten sich namentlich in der Galle wesentlich länger als im zirkulierenden Blut, weil sie der bakteriziden Wirkung des letzteren entzogen sind. Monatelang, ja jahrelang nach Ablauf der Erkrankung können in der Galle noch lebende Typhusbazillen vorhanden sein und von hier aus zu Rezidiven Veranlassung geben. Die Milzpunktion zu diagnostischen Zwecken ist trotz der guten Resultate, welche die kulturelle Verwertung des Milzsaftes zweifellos gibt, wegen ihrer Gefahren nicht empfehlenswert.

im Harnapparat Von besonders großer praktischer und, wie wir später sehen werden, epidemiologischer Wichtigkeit ist das Vorkommen der Typhusbazillen in den Harnwegen. Etwa bei einem Drittel aller Typhusfälle werden in späteren Stadien der Krankheit, mitunter schon in der zweiten Woche, meist jedoch erst später, enorme Mengen von Typhusbazillen durch den Harn ausgeschieden. Häufig bestehen dabei keinerlei krankhafte Erscheinungen von seiten des Harnapparates, oft jedoch ist diese Bakteriurie von geringeren oder stärkeren Eiweiß- und Eiterausscheidungen begleitet. Auch kommen alle Grade von Cystitis und Nephritis gleichzeitig zur Beobachtung. Die Entstehung der Typhusbakteriurie läßt sich analog der Entstehung der Roseolen durch Bildung von metastatischen Herden im Nierengewebe erklären, die sich teils früher, teils später in die Harnwege entleeren. Der Urin behält in der Mehrzahl dieser Fälle die gewöhnlich saure Reaktion und zeigt mitunter eine auffallende Trübung. Die bakteriologische Untersuchung ergibt unschwer das Vorhandensein enormer Mengen von Typhuserregern, deren Zahl pro Kubikzentimeter bis zu 100 Millionen und noch mehr betragen kann.

im Respirationsapparat Seltener werden Ansiedlungen des Typhusbazillus in den Respirationswegen beobachtet. Bei den im Verlaufe des Typhus auftretenden Pneumonieen und Bronchitiden werden Typhusbazillen häufig im Auswurf gefunden, meist mit Pneumokokken vergesellschaftet. Auch in posttyphösen Pleuraergüssen, sowohl eitrigen wie serösen, sind sie mehrfach einwandfrei nachgewiesen worden. Es handelt sich hier um echte Metastasenbildungen. Das Eindringen der Erreger in den Körper durch die Luftwege und eine primäre Ansiedlung daselbst, wie sie von seiten einiger Autoren angenommen wird, muß bisher als unbewiesen gelten.

bei Entzündungen und Eiterungen Aber mit den bisher beschriebenen Wirkungen des Typhusbazillus im menschlichen Körper sind dessen pathogene Eigenschaften noch nicht erschöpft. Er spielt eine klinisch nicht unbedeutende Rolle als Erreger metastatischer Entzündungen und Eiterungen, die in sämtlichen Organen ihren Sitz haben können. Derartige Prozesse treten zum Teil im unmittelbaren Anschluß an den Abdominaltyphus auf, zum Teil aber erst mehr oder weniger lange Zeit nach Ablauf desselben. Sie beweisen, daß die Typhusbazillen in latentem Zustande sich lange Zeit im Organismus in virulentem Zustande halten können. Am häufigsten werden posttyphöse Abszesse beobachtet im Knochenmark und im Periost, ferner in den Meningen, im Hoden und Nebenhoden, in den Ovarien, in der Schilddrüse, nicht selten auch in der Muskulatur und im Unterhautzellgewebe.

Ob der Typhusbazillus für sich allein als Eitererreger gelten kann oder ob es zum Zustandekommen posttyphöser Abszesse der Mitwirkung anderer pyogener Mikroorganismen bedarf, darüber gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Jedenfalls ist der Typhusbazillus wiederholt als alleiniger Mikrobe aus posttyphösen Eiterherden isoliert worden; die vielfach vertretene Ansicht, daß in solchen Fällen pyogene Kokken die primären Erreger gewesen, aber dann abgestorben seien, ist nicht bewiesen. Auch gelingt es im Tierversuch unschwer, mit Reinkulturen von Typhusbazillen Eiterungen hervorzurufen. Damit soll natürlich nicht gesagt sein, daß bei allen derartigen Krankheitsformen dem Typhusbazillus eine ätiologische Rolle zukommt. Sehr vielfach bereitet er nur den Boden vor für das Eindringen anderer Infektionserreger, die dann zu Sekundärinfektionen Veranlassung geben.

Eintrittspforte.

Als Eintrittspforte der Typhusbazillen in den menschlichen Körper — daran muß man festhalten — ist stets der Darmkanal anzusehen. Es sind zwar eine ganze Anzahl klinisch und bakteriologisch sicherer Typhusfälle beschrieben worden, in denen die Obduktion nur minimale Veränderungen der Darmschleimhaut ergab (sogen. „Typhus ohne Darmerkrankung"); es liegt aber viel näher, für solche Fälle anzunehmen, daß die Erreger die Darmwand ohne Schaffung tiefgehenderer Läsionen passiert haben, als an ein Eindringen auf anderem Wege, beispielsweise durch Inhalation infizierten Staubes oder dgl., zu denken. Für Annahmen letztgenannter Art haben wir keinerlei stichhaltige Anhaltspunkte.

Untersuchung von Wasser auf Typhusbazillen.

Wenn wir hier noch kurz die Untersuchung von Wasserproben auf Typhusbazillen erörtern, so bietet diese meist große Schwierigkeiten, weil wir noch kein Anreicherungsverfahren für Typhusbazillen besitzen. Die in großer Zahl empfohlenen Spezialnährböden erreichen zwar durch ihren Zusatz von Desinfizientien und Farbstoffen vielfach ein Zurückdrängen der saprophytischen Wasserkeime, sie versagen aber völlig, wenn sich gleichzeitig Colibakterien im Wasser befinden. Aus der großen Zahl derjenigen Verfahren, von denen man in neuerer Zeit noch am ehesten Erfolge zu erzielen hoffen kann, seien zunächst die Ausfällungen durch Chemikalien besprochen.

Das ursprünglich von *Vallet* angegebene, später von *Schueder* modifizierte Verfahren besteht darin, daß man das zu untersuchende Wasser in einer Menge von 2 *l* in einen hohen sterilen Meßzylinder bringt und in ihm mit 20 *ccm* einer 7·75%igen Natriumhyposulfitlösung gut vermischt. Durch weiteren Zusatz von 20 *ccm* einer 10%igen Bleinitratlösung entsteht ein Niederschlag, der etwaige Typhusbazillen mit zu Boden reißt. Wo keine genügende Zentrifuge zur Verfügung steht, die ein sofortiges Ausschleudern in sterilen Gefäßen ermöglicht, muß nach 20—24stündigem Stehenlassen die Flüssigkeit vorsichtig von dem Bodensatz abgegossen werden. Zu letzterem werden dann 14 *ccm* einer 100%igen Natriumhyposulfitlösung zugesetzt, gut geschüttelt und die ganze Flüssigkeit in ein steriles Reagenzglas gegossen, in welchem sich in kürzester Zeit die nicht löslichen Bestandteile zu Boden senken. Von der obenstehenden klaren Lösung werden dann kleine Mengen auf Serien von Lackmus-Milchzucker-Agar ausgestrichen und die gewonnenen Kolonieen nach 18—24stündigem Wachstum in der üblichen Weise identifiziert. — *Ficker* setzt zu 2 *l* Wasser in einem hohen sterilen Zylinder 8 *ccm* einer 10%igen Sodalösung (mit Kristallsoda hergestellt!) und danach 7 *ccm* einer 10%igen Lösung von Ferrisulfat. Nachdem sich in 2—3 Stunden im Eisschrank die Fällung vollzogen hat, wird der vorsichtig entnommene Niederschlag in sterilen Reagenzgläsern mit 25%iger Lösung von neutralem weinsauren Kali gelöst und wie beim vorher beschriebenen Verfahren zur Aussaat auf Agarplatten benutzt. — *Müller* empfiehlt zur Fällung an Stelle des Ferrisulfats einen Zusatz von 5 *ccm* Liquor ferri oxychlorati auf 3 *l* Wassser.

Altschüler, *Schepilewski* u. a. haben dadurch gute Resultate bei der Untersuchung von Wasserproben auf Typhusbazillen erzielt, daß sie hochwertiges Typhus-Immunserum in derartigen Mengen zufügten, daß eine Agglutination der im Wasser enthaltenen Typhusbazillen eintrat. Die agglutinierten Bakterien lassen sich durch Ausschleuderung mittelst

der Zentrifuge als Bodensatz gewinnen und durch Plattenaussaaten weiter verarbeiten. — *Cambiers* Verfahren besteht darin, daß man das verdächtige Wasser in das Innere von sterilen Porzellankerzen bringt und letztere in eine sterile, sehr stark gesalzene und sehr stark alkalische Nährbouillon stellt. Der Typhusbazillus durchwächst die Filterwand schneller als die Coliarten und kann somit in der Außenflüssigkeit früher nachgewiesen werden. Wenn Wasserleitungswasser untersucht werden soll, so wird dasselbe mehrere Stunden, also in einer Quantität von mehreren Hektolitern, durch ein gewöhnliches Küchenporzellanfilter geschickt. Der auf der Filteroberfläche sitzende Bakterienschleim wird dann zur Infektion des Kerzeninhalts benutzt und die Außenflüssigkeit nach 24 und 48 Stunden auf Typhusbazillen untersucht.

Hoffmann und *Ficker* empfehlen folgendes Verfahren: 900 *ccm* des Wassers werden mit einer Lösung von 10 *g* Nutrose in 80 *ccm* Aq. dest. steril., ferner mit einer frisch hergestellten Lösung von 5 *g* Koffein in 20 *ccm* Aq. dest. steril. und schließlich mit 10 *ccm* einer Lösung von 0·1 *g* Kristallviolett-Hoechst in 100 *ccm* Aq. dest. steril. versetzt. Von dieser Kulturflüssigkeit, welche 12—13 Stunden bei 37° C gehalten wird, wird 1. eine geringe Menge direkt auf eine Serie von Lackmus-Milchzucker-Agar ausgesät, danach 2. die Hälfte nach *Altschüler* (s. o.) mit Typhusserum ausgefällt und 3. die restierende Hälfte nach *Fickers* chemisch-mechanischer Fällungsmethode (s. o.) verarbeitet; in beiden letzteren Fällen wird der Bodensatz wiederum zu Ausstrichen auf Agarplatten verwendet.

Immunität bei Typhus. Daß Menschen, welche einmal eine Typhuserkrankung überstanden haben, gegen neue Infektionen geschützt sind, ist eine Erfahrungstatsache, die schon vor der Entdeckung des Typhusbazillus bekannt war. Wenn auch dieser Schutz nicht immer ein absoluter ist, so findet man doch, daß bei ausgedehnten Epidemieen solche Leute, welche früher bereits die Krankheit durchgemacht hatten, wenn sie wirklich wiederum infiziert werden, die Krankheit in sehr leichter Form überstehen. Ein Beweis für die nach dem Überstehen des Typhus zurückbleibende Immunität ist auch die Beobachtung, daß in Ortschaften, welche von ausgedehnten Epidemieen heimgesucht werden, trotz der gleichen Infektionsgelegenheit in denjenigen Stadtteilen, in welchen früher Typhus herrschte, auffallend weniger Erkrankungen vorkommen. *Frosch* hat hierfür den Ausdruck „Regionäre Immunität" gebraucht.

Wir wissen heute, daß die Typhusimmunität in erster Linie auf der Bildung von Bakteriolysinen beruht. Wenn man Tiere mit wiederholten, nicht tödlichen Gaben von lebenden Typhusbazillen vorbehandelt, so zeigt sich, daß dieselben später gegen größere Dosen, die bei Kontrolltieren absolut tödlich sind, geschützt sind. Die aktive Immunisierung gelingt nun nicht nur durch Einverleibung lebender Typhusbazillen, sondern auch durch Vorbehandlung mit Kulturen, die abgetötet sind. Wenn die Dosen richtig gewählt und in Zwischenräumen von etwa 10 Tagen zweckmäßig gesteigert werden, läßt sich die Immunität allmählich so hoch treiben, daß im Blute dieser immunisierten Tiere große Mengen der Schutzkörper sich aufspeichern. Die Typhusbakteriolysine sind streng spezifischer Art, was daraus hervorgeht, daß sie sich gegenüber anderen pathogenen Mikroorganismen wirkungslos erweisen und daß sich eine

Immunität gegen Typhus auch nicht durch Vorbehandlung mit beliebigen Bakterien, sondern nur mit Typhusbazillen erzielen läßt. Man muß bei aktiven Immunisierungsversuchen allerdings streng unterscheiden zwischen der spezifischen „Immunität“ und einer nichtspezifischen „Resistenz“. Wenn man nämlich kurze Zeit nach der Vorbehandlung eines Tieres mit Typhuskultur dasselbe mit irgend einem anderen pathogenen Bakterium infiziert, so kann auch gegenüber diesem ein gewisser Schutz bestehen. Eine derartige Wirkung läßt sich aber ebenso wie durch Vorbehandlung mit Typhusbazillen auch durch Einverleibung anderer Substanzen, beispielsweise durch Injektion von Bouillon, Kochsalzlösung oder Harn, erzielen. Es handelt sich also um eine nichtspezifische Resistenzsteigerung, was auch daraus hervorgeht, daß ein derartiger gewisser Schutz gegen beliebige Infektionserreger sich schon kurze Zeit nach der Injektion der Substanzen einstellt und, im Gegensatz zur echten Immunität, bald wieder zurückgeht. Die Resistenz ist am größten, wenn die der intraperitonealen Injektion folgende Peritonitis ihren Höhepunkt erreicht hat (etwa am 2. Tage), und verschwindet allmählich in demselben Zeitraum (ca. 10 Tage), welcher zur Rückbildung der Reizerscheinungen nötig ist.

Durch Injektion des Blutserums aktiv immunisierter Tiere kann man gesunden Tieren eine passive Immunität verleihen, doch ist der hierdurch verliehene Schutz ein viel geringerer als bei der aktiven Immunisierung und ein nur kurze Zeit andauernder.

Wie bereits oben erwähnt, ist eine konstante Begleiterscheinung der Typhusimmunität die Bildung von Bakteriolysinen. Nicht nur im Serum aktiv immunisierter Tiere, sondern auch im Blutserum von Menschen, welche kurze Zeit vorher Typhus überstanden haben, gelingt es, nicht unerhebliche Mengen bakterizider Substanzen nach den früher bereits besprochenen Methoden nachzuweisen. Nun ist es allerdings auffallend, daß diese Antigene, die wir zweifellos als Träger oder wenigstens als sichere Indikatoren der Immunität ansehen müssen, sehr bald nach ihrer Bildung wieder verschwinden, während doch die Immunität im allgemeinen eine langdauernde, oft sogar für das ganze Leben des Individuums bestehende ist. Die Gründe für dieses auffallende Verhalten sind uns noch unbekannt, doch ist durch Tierexperimente bewiesen, daß solche Immuntiere, die früher in ihrem Blute große Mengen von Typhusbakteriolysinen und -Agglutininen besaßen, auch dann, wenn Antigene nach unseren heutigen Untersuchungsmethoden nicht mehr nachweisbar waren, sich als völlig immun erwiesen. Für die Agglutinine ist auch erwiesen, daß sie in solchen Fällen sofort wieder in großen Mengen im Blute auftreten, sobald der Körper mit der homologen Bakterienart wieder in Berührung kommt, seien die Mengen der letzteren auch noch so gering. Ähnlich verhält es sich auch mit den bakteriziden Substanzen. Man muß also annehmen, daß der Körper, der einmal infolge einer natürlichen oder experimentellen Infektion gelernt hat, die spezifischen Schutzstoffe zu bilden, diese Fähigkeit behält und daß er jederzeit, wenn Erreger derselben Art ihn bedrohen, imstande ist, Antigene in großen Mengen neu zu bilden. Er wird also in diesem Falle gegen eine neue Infektion geschützt sein, während ein anderer Organismus, der früher noch nicht mit jenen Krankheitserregern in Berührung gekommen war und infolgedessen auch noch nicht gelernt

hatte, jene Schutzstoffe zu bilden, nicht so schnell die spezifischen Antigene in genügender Menge produzieren kann und infolgedessen erkranken wird. Die Zellen des typhusimmunen Organismus befinden sich also in einem Zustande erhöhter Reizempfänglichkeit gegenüber den von Typhusbazillen ausgehenden Wirkungen.

Über die Art und Wirkungsweise der Antigene gilt dasselbe, was bereits früher im allgemeinen und auch bei der Choleraimmunität im speziellen gesagt ist. Auch die diagnostische Verwertung derselben deckt sich im großen und ganzen mit derjenigen der Cholera-Agglutinine und -Bakteriolysine. Nur soweit anderweitige Erfahrungen vorliegen, soll hier auf dieselben eingegangen werden.

Was zunächst die Verwendung von künstlichem Immunserum zur Differenzierung und Identifizierung von Typhuskulturen anbelangt, so bieten uns die Immunitätsreaktionen untrügliche Merkmale, und zwar sowohl die spezifische Bakteriolyse (unter Voraussetzung der nötigen Virulenz der zu prüfenden Kulturen), als auch die Agglutination. Betreffs der Bakteriolyse muß hier im speziellen erwähnt werden, daß die Auflösung der Typhusbazillen im Meerschweinchenperitoneum nicht so schnell und so gleichmäßig eintritt, wie es für die Choleravibrionen früher beschrieben wurde. Wie *Pfeiffer* und *Kolle* feststellten, welche diese Phänomene bei Typhusbazillen zuerst eingehend studiert und die praktische Brauchbarkeit dieser Immunitätsreaktion zur Identifizierung des Typhusbazillus von den ihm nahestehenden Arten empfohlen haben, findet die Auflösung der Typhusbazillen in ähnlicher Weise statt, wie etwa die Auflösung eines Stückchen Zuckers in Wasser. Die Bakterien scheinen nach geringer Quellung in der umgebenden Peritonealflüssigkeit zu zerfließen, ihre Ränder erscheinen wie angenagt und unter zunehmendem Substanzverlust verfallen sie, ohne daß es regelmäßig zu einer Granulabildung gekommen ist, der Auflösung. Voraussetzung für die Ausführung der bakteriolytischen Versuche ist ein hochwertiges Serum, welches am besten von Ziegen oder Kaninchen durch länger dauernde subkutane Vorbehandlung dieser Tiere mit abgetöteten und später lebenden Typhuskulturen gewonnen wird.

Die Auswahl der für die orientierende Agglutinationsprobe bei Untersuchung auf Typhusbazillen in Betracht kommenden Kolonieen wird durch Anwendung des Lackmus-Milchzucker-Agars bedeutend erleichtert. Bei Prüfung der zarten durchscheinenden hellblauen Kolonieen wird man — einige Übung in dem Erkennen von Typhuskolonieen natürlich vorausgesetzt — schnell und sicher, falls überhaupt in dem zur Aussaat benutzten Material Typhuskeime vorhanden waren, dieselben herausfinden. Man darf allerdings nicht vergessen, daß die Agglutinabilität der auf diesem Nährboden — und dasselbe gilt für den früher erwähnten Fuchsin-Agar — gewachsenen Kolonieen gegenüber derjenigen gewöhnlicher Agarkulturen eine wesentlich geringere ist. Nun ist gerade beim Typhusbazillus verschiedentlich beobachtet worden, daß frisch aus dem Körper gezüchtete Stämme mitunter ihre Agglutinabilität in hohem Grade verloren haben und das Agglutinationsphänomen erst nach mehrfacher Übertragung auf künstliche Nährböden bieten können. Über die Gründe dieser Erscheinung sind wir noch nicht genauer orientiert, anscheinend handelt es sich hier um Stämme, die gegen den plötzlichen Wechsel ihres Nährsubstrates

besonders empfindlich sind und sich an künstliche Nährböden erst allmählich gewöhnen. Zur Virulenz steht diese Inagglutinabilität jedenfalls in keiner Beziehung. Immerhin wird aber das völlige Versagen der Agglutinationsreaktion zu den Seltenheiten gehören, wenn man hochwertige, einwandfrei hergestellte Tierimmunsera verwendet. Die Zeit, in welcher die Agglutinationsreaktion abläuft, ist bei den Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe nicht immer die gleiche. Sehr oft genügt eine Stunde, es gibt aber auch einwandfreie Typhusstämme, welche in höheren Serumverdünnungen erst nach Ablauf von 24 Stunden das Phänomen deutlich erkennen lassen. Es empfiehlt sich also, wenn man über die Agglutinabilität einer verdächtigen Kultur genauen Aufschluß erhalten will, die Röhrchen nach 24 Stunden nochmals zu untersuchen.

Auch die Frage, inwieweit bei der Verwendung agglutinierender Typhussera Gruppenreaktionen störend wirken, liegt nicht so einfach, wie bei der Differenzierung der Choleravibrionen. Es kommen zweifellos Mitbeeinflussungen anderer Bakterien, welche dem Typhusbazillus im System nahe stehen, vor, doch sind dieselben nicht so weitgehend, daß sie die Brauchbarkeit der Agglutinationsreaktion als Differenzierungsmittel wesentlich beeinträchtigen könnten. Es muß allerdings auch hier wieder betont werden, daß man einwandfreie Resultate nur mit sehr hochwertigem Serum erhalten kann, die mit zweifellos sicheren und reinen Stämmen hergestellt sind, daß man stets Kontrollversuche ansetzen und schließlich auch die Untersuchungsergebnisse durch die oben als differentialdiagnostisch verwertbaren kulturellen Proben, in besonders wichtigen Fällen möglichst auch durch die Resultate des *Pfeiffer*schen Versuches kontrollieren muß.

Das Auftreten der spezifischen Typhusantigene ist nun auch zur Frühdiagnose der Typhuserkrankung beim Menschen benutzt worden. Das Verdienst, die Agglutinationswirkung spezifischer Sera für die klinische Frühdiagnose des Abdominaltyphus als Erster empfohlen zu haben, gebührt *Widal*. Er zeigte, daß durch das Serum von Typhösen meist schon in einem frühen Stadium der Krankheit Typhusbazillen in einer Verdünnung zusammengeballt werden, in welcher bei gesunden oder anderweitig erkrankten Menschen eine derartige Beeinflussung ausbleibt. Die Prüfung des Blutserums auf spezifische Agglutinationswirkungen wurde bald klinisches Allgemeingut bei der Diagnostik des Typhus. Aber je eingehender und je häufiger die Sera von Gesunden und an anderen Krankheiten Leidenden geprüft wurden, desto mehr stellte sich die Notwendigkeit heraus, stärkere Verdünnungen des Serums für die Beweiskraft der Reaktion zu wählen. Man verlangte anstatt der anfangs als ausreichend empfohlenen Verdünnung von 1:10 allmählich eine solche von 1:30, 1:40 und schließlich 1:50 und 1:60. *Gruber-Widalsche Reaktion.*

Die Frage, wann bei einem Typhuskranken die spezifischen Agglutinine im Blute auftreten und wie lange sie nachweisbar bleiben, ist für die Brauchbarkeit der Reaktion in der klinischen Diagnostik von hervorragender Bedeutung. Denn einerseits wird ja das Agglutinationsphänomen ausschlaggebend sein in dunklen Fällen, in denen die sonstigen klinischen Symptome die Diagnose „Typhus“ nicht sichern und der Verdacht einer Meningitis, Sepsis, Miliartuberkulose nicht mit Sicherheit auszuschließen ist. Andrerseits aber ist es mitunter von großer Bedeutung, wenn man auf serumdiagnostischem Wege noch lange Zeit

nachweisen könnte, daß eine früher überstandene Krankheit ein Typhus war. Es sind eine ganze Anzahl von Fällen beschrieben worden, in denen die Agglutinationsreaktion schon in der ersten Krankheitswoche, ja sogar schon am zweiten oder dritten Tage, positiv ausfiel, aber nach den Erfahrungen der meisten Autoren läßt sich mit einer gewissen Regelmäßigkeit ein positiver Ausfall des Phänomens erst in der zweiten Woche erwarten. In einer nicht geringen Anzahl von Fällen versagt sie auch zu dieser Zeit noch und gibt erst in der dritten oder vierten Woche, ja zuweilen erst noch später ein positives Resultat. Die höchsten Agglutinationswerte sind gewöhnlich gegen Ende der Krankheit und in der ersten Zeit der Rekonvaleszenz festzustellen, Werte von 1:1000, ja 1:2000 sind in dieser Zeit keine Seltenheiten.

Ebenso zeitlich verschieden wie das erste Auftreten ist das Verschwinden der Agglutinationsreaktion. Im allgemeinen kann man sagen, daß sie bei Erwachsenen meist 4—5 Monate nach Ende der Krankheit, bei Kindern noch früher aufhört. Es sind allerdings auch Fälle beschrieben worden, in denen sich ein leidlich hoher Agglutinationstiter mehrere Jahre hindurch nachweisen ließ, und andererseits solche, in denen die anfangs positive Reaktion schon wenige Wochen nach der Genesung negativ war.

Zweifellos tritt zuweilen bei Typhusfällen, bei denen der Nachweis des Typhuserregers gelang, eine spezifisch agglutinierende Fähigkeit des Blutserums überhaupt nicht auf. Das Auftreten der Agglutinine muß daher an verschiedene Bedingungen geknüpft sein, die wohl in der individuellen Eigenart des infizierten Organismus mitbegründet sind und über die wir noch nichts Genaueres wissen.

Wenden wir uns nun zur Frage der Spezifizität der *Gruber-Widal*schen Reaktion. Während man auf Grund des Gesetzes von der strengen Spezifizität der Antigene a priori annehmen sollte, daß eine besondere Agglutinationsfähigkeit für Typhusbazillen nur dem Blutserum solcher Menschen zukäme, welche unter dem Einfluß von Typhusbazillen gestanden haben, liegen doch zahlreiche Beobachtungen vor, welche dafür sprechen, daß gelegentlich auch bei Personen, welche an anderen Krankheiten leiden, eine derartige Fähigkeit sich finden läßt. Namentlich für das Blutserum Ikterischer ist von mehreren Untersuchern behauptet worden, daß es Typhusbazillen gegenüber in höherem Grade agglutinierend wirkt als normales Serum. An der Richtigkeit dieser Behauptung ist nicht zu zweifeln, doch muß betont werden, daß ein solches Verhalten keineswegs ein regelmäßiger Befund ist. Damit ist die Annahme hinfällig, daß in das Blut übertretende Gallenbestandteile die Ursache der Agglutinationswirkung wären. Wie aber kann man hier den positiven Ausfall des Phänomens erklären? Ein Grund für diese auffällige Tatsache könnte darin zu suchen sein, daß in jenen Fällen mit positiver Agglutinationsreaktion wirkliche Infektionen den Anlaß zur Bildung der nachgewiesenen Agglutinine gegeben haben. Wir wissen durch zahlreiche Untersuchungen der neueren Zeit, daß es bei der Typhuserkrankung sehr häufig zu einer Cholecystitis typhosa kommt und daß sich der Erreger sehr lange Zeit in der Gallenblase halten kann. Jene ikterischen Patienten brauchen ja keinen schweren Typhus durchgemacht zu haben, sie können, ohne daß sie nennenswerte Krankheitssymptome boten, unter der Einwirkung der Typhusbazillen gestanden.

einen „Typhus ambulatorius“ gehabt haben. Wie häufig solche leichten Typhuserkrankungen vorkommen, darüber fehlen uns ja vorläufig genauere Kenntnisse. Ferner ist zu berücksichtigen, daß auch Infektionen mit Bakterien, die dem Typhusbazillus im System besonders nahe stehen, eine Steigerung der spezifischen Typhusagglutinine bedingt haben können. Es kann sich um Infektionen mit Bakterien aus der Gruppe des Bacterium coli commune handeln, die ja sehr häufig bei Lebererkrankungen primär oder sekundär eine wichtige Rolle spielen und dann eine „Mitagglutination“ des Typhusbazillus bewirken könnten. Mitagglutinationen können besonders leicht dann zu einer falschen Diagnose Veranlassung geben, wenn es sich um Infektionen mit Paratyphusbazillen handelt. Bei Besprechung des Paratyphus werden wir auf die sich hier bietenden Schwierigkeiten zurückkommen.

Wenn wir also kurz noch einmal die Leistungsfähigkeit der *Gruber-Widal*schen Reaktion beim Abdominaltyphus präzisieren. so ist folgendes festzustellen:

Durch einen negativen Ausfall der Reaktion ist keineswegs erwiesen, daß der Kranke nicht unter der Einwirkung von Typhusbazillen steht bzw. gestanden hat. In diesem Falle ist auch die Wirkung des Serums gegenüber Paratyphusbazillen zu prüfen. Auch hier würde ein negativer Ausfall der Reaktion nicht gegen eine Infektion mit Paratyphusbazillen sprechen. Nur wenn das Agglutinationsphänomen unter Beobachtung der unerläßlichen Kontrollversuche deutlich positiv ist, kann ihm eine entscheidende Bedeutung zugesprochen werden. Es muß allerdings stets zur Vermeidung diagnostischer Irrtümer die Wirksamkeit des Serums gegenüber den wichtigsten typhusähnlichen Bakterien, den Paratyphusbazillen, zum Vergleich herangezogen werden unter genauer Bestimmung der einzelnen Grenzwerte. Wenn bei makroskopischer Beurteilung der Agglutination durch eine 100fache Verdünnung des zu prüfenden Serums nur Typhusbazillen deutlich zusammengeballt werden, während die Beeinflussung der anderen differentialdiagnostisch noch in Betracht kommenden Bakterien eine erheblich geringere ist, so ist an einer zeitlich nicht weit zurückliegenden Typhusinfektion nicht zu zweifeln.

Ein unter den besprochenen Einschränkungen zweifellos positiver Ausfall der *Gruber-Widal*schen Reaktion ist, wie wohl heute allseits anerkannt ist, ein besonders wichtiges diagnostisches Zeichen, welches in dunklen Fällen sehr häufig den richtigen Weg zur Erkennung und Deutung der vorliegenden Krankheit zu weisen geeignet ist und das ferner bei Epidemieen vielfach die Zugehörigkeit leichter oder bereits abgelaufener Fälle erkennen läßt.

Um dem Praktiker die Anstellung der Agglutinationsreaktion zu erleichtern, ist von *Ficker* ein „Typhusdiagnostikum“ angegeben worden, das durch die Firma *Merck*-Darmstadt in den Handel gebracht wird. Es besteht aus einer haltbaren Aufschwemmung abgetöteter und fein zerriebener Typhusbazillen, die genau der beigefügten Gebrauchsanweisung gemäß den einzelnen Serumverdünnungen zugesetzt wird. Der Erfolg der Reaktion wird, ohne daß ein Brutschrank gebraucht wird, nach 10—12 Stunden makroskopisch aus der Niederschlagswirkung beurteilt. Es muß eine völlige Klärung der betreffenden Röhrchen ein-

getreten sein. Der Hauptvorteil dieses Verfahrens liegt, abgesehen von der Vermeidung des Arbeitens mit lebenden Typhusbazillen darin, daß stets mit einer einwandfreien Kultur gearbeitet wird und eine einheitliche Methodik befolgt werden muß, die vergleichbare Resultate gewährleistet. Eine Außerachtlassung der erforderlichen Kontrollproben könnte aber auch bei Anwendung dieses Verfahrens leicht zu folgenschweren Irrtümern Veranlassung geben, zumal für ungeübte Untersucher, die mit dem Wesen der Agglutination nicht genug vertraut sind. Als Nachteil dieser Untersuchungsmethode ist anzusehen, daß nur mit zwei Verdünnungen und nicht mit einer Skala gearbeitet wird, so daß die Hemmungszonen, welche sich in der Agglutinationswirkung frischer Kranken- bzw. Rekonvaleszentensera häufig bemerkbar machen (vgl. S. 101), übersehen werden können. Eine vergleichsweise Austitrierung des Serums gegenüber Paratyphusbazillen ist neuerdings auch für diese Methode dadurch ermöglicht worden, daß ein dem Typhusdiagnosticum analog hergestelltes Paratyphusdiagnosticum im Handel erhältlich ist.

Die spezifischen Bakteriolysine lassen sich ebenso wie die Agglutinine zur retrospektiven Diagnose von Typhuserkrankungen benutzen. Über ihr Auftreten und Verschwinden im Blutserum gilt im allgemeinen das bei den Typhusagglutininen gesagte. Bindende Schlüsse lassen sich allerdings nur dann ziehen, wenn die Ergebnisse des *Pfeiffer*schen Versuches bzw. des bakteriziden Reagenzglasversuches große Unterschiede gegenüber der bakteriolytischen Kraft des normalen Menschenserums erkennen lassen.

Schutzimpfung. Eine aktive Immunisierung des Menschen, eine Schutzimpfung gegen Typhus läßt sich nach denselben Prinzipien ausführen, wie die Immunisierung von Versuchstieren. Sie kommt in erster Linie in Frage für Truppenkörper bei Feldzügen in typhusdurchseuchten Ländern und ferner für Ärzte- und Pflegepersonal, das bei der Behandlung von Typhuskranken in besonderem Maße der Infektion ausgesetzt ist.

Pfeiffer & Kolle verdanken wir ausführliche Untersuchungen über die Methoden der Schutzimpfung. Als Impfstoff dient eine Aufschwemmung abgetöteter Typhusbazillen, die subkutan injiziert wird. Als erste Impfdosis wird 1 Normalöse (= 2 *mg*) 18stündiger Agarkulturmasse empfohlen, die in 1 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung gleichmäßig verteilt und durch 1—2stündige Erhitzung auf 60° C abgetötet wird. Wenn eine kulturelle Prüfung dieses Impfstoffes völlige Sterilität ergeben hat, wird derselbe subkutan, am besten zwischen Schlüsselbein und Brustwarze, injiziert. Die lokalen und allgemeinen Reaktionen, die nach Einverleibung dieser Impfdosis eintreten, bestehen in Temperatursteigerung, die bis ca. 39·5° gehen und von Schüttelfrost begleitet sein kann, Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Erbrechen, ferner in Rötung, Schwellung und Druckempfindlichkeit der Injektionsstelle. Die Allgemeinerscheinungen dauern etwa 1 Tag, die lokalen 2—3 Tage an. Wenn man das Blutserum von Personen, welche sich dieser Schutzimpfung unterzogen haben, nach etwa 10 Tagen auf seine bakteriolytischen und agglutinierenden Fähigkeiten hin prüft, so zeigt sich, daß der bakterizide Titer, der vor der Behandlung etwa 0·5 betrug, auf durchschnittlich 0·01—0·005 gestiegen ist, während der Agglutinationstiter, der vorher höchstens bei 0·1 lag, nunmehr 0·02—0·01 beträgt. Geringere Mengen des Impfstoffes zu injizieren empfiehlt sich nicht, denn wir wissen aus

den Tierversuchen, daß der Organismus nur dann mit der Bildung genügender Antigene antwortet, wenn die einverleibten Bakterienmassen eine ausgesprochene Reaktion verursacht haben. Wenn eine hohe und vor allem eine langdauernde Immunität erzielt werden soll, müssen der ersten Injektion in Zwischenräumen von etwa 8 Tagen eine zweite mit der doppelten und eine dritte mit der 3—4fachen Dosis folgen. Die Reaktionen nach der zweiten und dritten Einspritzung pflegen an Intensität hinter derjenigen nach der 1. Injektion zurückzubleiben. Über die Wirksamkeit des *Pfeiffer-Kolle*schen Verfahrens der Schutzimpfung werden zur Zeit größere Erfahrungen gesammelt. Es sind nach dieser Methode ungefähr 8000 Immunisierungen bei den im südwestafrikanischen Aufstandsgebiet verwendeten Truppen vorgenommen worden. Wenn auch genaue statistische Angaben noch nicht vorliegen, so lassen doch die bisherigen Berichte eine Wirkung der Impfungen insofern erkennen, als die Morbiditätsziffern unter den Geimpften wesentlich geringer sind als unter den Nichtgeimpften. Auch wird einstimmig anerkannt, daß die Krankheit bei Geimpften viel leichter und schneller verläuft und nur selten von Komplikationen begleitet ist.

Ähnlich sind die Erfolge einer analogen Schutzimpfungsmethode, welche die Engländer seit längeren Jahren üben und namentlich in ihren Kolonieen vielfach erprobt haben. Die letztgenannte Methode besteht darin, daß anstatt der Agarkultur-Aufschwemmungen Bouillonkulturen von Typhusbazillen abgetötet und ebenfalls subkutan injiziert werden. Die zu verwendenden Dosen werden durch ein umständliches Verfahren je nach der Durchsichtigkeit des Impfstoffes und der toxischen Wirkung im Tierkörper berechnet. Der Verwendung von Bouillonkulturen stehen erhebliche Bedenken entgegen, einmal wegen der schwierigen Dosierungsmöglichkeit, sodann wegen der Gefahr der Verunreinigung der Bouillonkulturen. Die Erfahrungen, welche die Engländer mit der Typhusschutzimpfung bei ihren Truppen in Indien, Malta, Südafrika und auch in England selbst bei der Immunisierung des Pflegepersonals in den Hospitälern gemacht haben und die sich im ganzen auf über 100000 Impfungen erstrecken, lassen erkennen, daß die aktive Immunisierung zwar keinen absoluten Schutz gegen Typhusinfektionen gewährt, daß aber die Morbiditäts- und Mortalitätsziffern unter den Geimpften hinter denjenigen bei den Ungeimpften erheblich zurückstehen. Außerdem wird von den einzelnen Berichterstattern fast einstimmig betont, daß, wenn unter den Geimpften Typhusfälle vorkamen, diese auffallend leicht verliefen und nur selten zum Tode führten.

Die Dauer des Impfschutzes wird natürlich von der Art der Immunisierung, d. h. von der Höhe und der Zahl der Injektionen abhängen. Die englischen Autoren schätzen die Dauer der durch ihre Methode erzielten Immunität auf 3 Jahre, doch dürfte diese Zeit erheblich zu lang bemessen sein.

Serumtherapie.

Auch für eine spezifische Behandlung des Abdominaltyphus sind die Ergebnisse der Immunitätsforschungen verschiedentlich herangezogen worden. Alle diesbezüglichen Versuche sind jedoch als gescheitert anzusehen. Wir kennen bisher kein Verfahren, durch welches es gelingt, eine Typhusinfektion auf serumtherapeutischem Wege mit Sicherheit günstig zu beeinflussen. Das Typhusserum entfaltet lediglich bakterizide Wirkungen und würde also, in genügenden Dosen verabfolgt, eine rapide

Auflösung der im Körper vorhandenen Typhusbazillen veranlassen. Damit wäre aber nach den oben dargelegten Erörterungen über das Wesen der Typhusinfektion nicht nur nicht genützt, sondern es könnte sogar infolge der plötzlichen Überschwemmung des Organismus mit den durch Zerfall der Typhusbazillen freiwerdenden Toxinen eine erhebliche Verschlechterung des Krankheitsbildes eintreten. Sicheren Nutzen könnte man sich nur von antitoxischen Seris versprechen; zur Herstellung dieser aber fehlt uns die erste Grundbedingung, die Gewinnung eines reinen Typhusgiftes. Wenn das bakterizide Serum zur Behandlung Typhuskranker verwandt werden soll, so muß man jedenfalls sehr vorsichtig mit kleinen, häufig wiederholten Dosen vorgehen.

Von den einzelnen Präparaten sei hier zunächst das auch in letzter Zeit noch von *Chantemesse* empfohlene Typhusserum genannt. Dasselbe wird durch Vorbehandlung von Pferden mit einem angeblichen Typhustoxin gewonnen, welches durch Züchtung von Typhusbazillen in einer mit defibriniertem Menschenblut versetzten Milzmazeration hergestellt ist und nach den Mitteilungen des Autors eine auf seinem Antitoxingehalt beruhende, heilende Wirkung haben soll.

Ein anderes hierher gehöriges Präparat ist das von *Jez* zur spezifischen Behandlung des Typhus empfohlene Mittel. Es besteht aus einem innerlich einzunehmenden Extrakt aus Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen typhusimmunisierter Tiere.

Epidemiologie. Die Verbreitungsweise des Abdominaltyphus ist eine mannigfache. Wir hatten gesehen, daß dem Typhusbazillus auch außerhalb des menschlichen Körpers eine nicht unbeträchtliche Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einflüsse zukommt und daß er sich unter besonders günstigen äußeren Bedingungen längere Zeit in virulentem Zustande in der Außenwelt halten kann. Infolgedessen sind unter Umständen auch die verschiedensten Möglichkeiten gegeben, wie der Mensch mit ihm in Berührung kommt. Aber wie dunkel auch mitunter die Wege sind, auf denen die Erreger unserer Krankheit übertragen werden, immer bildet der kranke Mensch die Hauptquelle für neue Typhusinfektionen.

Wie die Typhusbazillen aus dem kranken Organismus ausgeschieden werden, wurde schon oben auseinandergesetzt. Wir wissen, daß außer den Fäces, die früher als alleinige Quelle für Weiterverbreitungen angesehen wurden, auch der Harn in Betracht kommt, ferner in selteneren Fällen auch das Sputum von Patienten, die an Typhuspneumonieen bzw. -bronchitiden leiden, noch seltener wohl der Eiter posttyphöser Abszesse.

Die Fäces Typhuskranker enthalten, wie bereits früher erwähnt, zeitweise, namentlich zur Zeit der Reinigung der Darmgeschwüre enorme Mengen von Typhusbazillen, und zwar nicht nur während der eigentlichen Erkrankung, sondern mitunter noch lange Zeit nach Ablauf derselben. Man ist der Frage, wie lange Typhusrekonvaleszenten noch Typhusbazillen ausscheiden, erst in den letzten Jahren nahegetreten und hat gefunden, daß diese Zeit in gar nicht seltenen Fällen viele Monate betragen kann. Dasselbe gilt von der Ausscheidung der Typhusbazillen durch den Harn. Namentlich in ländlichen Verhältnissen, wo betreffs der Beseitigung der menschlichen Entleerungen so freie Anschauungen herrschen, wird durch diese sogenannten „Dauerausscheider“, welche auch

in bezug auf ihre Darmfunktionen keinerlei Störungen aufzuweisen brauchen, naturgemäß die Weiterverbreitung der Seuche in früher ungeahnter Weise begünstigt.

Ähnlich wie bei den Rekonvaleszenten liegen die Verhältnisse bei Menschen, die ganz leichte Formen des Typhus durchmachen. Die Häufigkeit der Fälle, die als Typhus ambulatorius, Typhus levissimus, Typhus afebrilis bezeichnet werden, ist uns erst zum Bewußtsein gekommen, seitdem, namentlich zur Zeit von Epidemieen, umfangreiche bakteriologische Untersuchungen bei allen Personen vorgenommen wurden, die auch nur ganz leichte Verdauungsstörungen boten. Eine besondere Bedeutung kommt in dieser Beziehung den Kindern zu, die ja bekanntlich meist in wesentlich leichterer Form an Typhus erkranken, als Erwachsene, und die auch in bezug auf die Deponierung ihrer Exkrete besonders gefährlich sind. Auch bei völlig Gesunden aus der Umgebung Typhuskranker hat man, genau so, wie wir es früher für die Cholera besprochen haben, Typhusbakterien in den Dejektionen gefunden (sogen. „Bazillenträger").

Für die Verbreitung des *Eberth-Gaffky*schen Bazillus in der Natur sind also die mannigfachsten Gelegenheiten geboten. Bei der Übertragungsweise auf den Menschen sind nun zwei Arten der Verbreitung möglich, die zwar bei Epidemieen vielfach nebeneinander vorkommen, aber dennoch prinzipiell zu unterscheiden sind. Es sind dies: 1. die Übertragung durch zahlreichen Menschen zugängliche Vehikel (namentlich Wasser und Milch) und 2. die Verbreitung durch Gegenstände, die nur von Person zu Person den Infektionsstoff übertragen können. Die erste Verbreitungsart, die zu mehr oder minder ausgedehnten Epidemieen führt, ist bei der Verseuchung von Trinkwasser gegeben, ferner bei der Verunreinigung von Milch und anderen Nahrungsmitteln, wenn dieselben an mehrere Konsumenten geliefert werden, die zweite Art umfaßt die sogenannten Kontaktinfektionen.

Trinkwasser-epidemieen.

Wenn wir zunächst auf die erstgenannte Verbreitungsweise eingehen, so ist die Bedeutung der durch Trinkwasser entstehenden Typhusepidemieen allgemein bekannt. Die meisten großen Typhusepidemieen sind auf Trinkwasserinfektionen zurückzuführen. Der Nachweis der Erreger in dem Wasser (Untersuchungsmethoden, s. S. 164) ist zwar ein äußerst schwieriger, nicht nur deshalb, weil wegen der langen Inkubationszeit des Typhus meist erst dann eine Untersuchung des als Infektionsquelle verdächtigen Wassers vorgenommen wird, wenn die Typhusbazillen längst wieder aus demselben verschwunden sind, sondern auch aus dem Grunde, weil wir noch kein Typhusanreicherungsverfahren besitzen. Aber auf indirektem Wege ist bei vielen Epidemieen der Nachweis zu erbringen, daß die Verbreitung des Infektionsstoffes durch das Trinkwasser erfolgte. Am einfachsten und durchsichtigsten pflegen die Verhältnisse in dieser Beziehung auf dem Lande zu liegen, wo eine Verseuchung offener Brunnen durch Zuflüsse aus nahegelegenen infizierten Abortgruben oder Düngerhaufen oft sehr einleuchtend erscheint. Man kann bei Inspektion der Brunnen meist feststellen, daß durch die undichten Wände seitliche Zuflüsse, kenntlich an den Schmutzstreifen der Brunnenwände, in das Innere des Kessels münden, oder daß auch von oben her, namentlich bei Regengüssen, direkt Schmutzwasser eindringen kann. Wenn man dann weiß, daß in dem betreffenden Gehöft ein Mensch an Typhus erkrankt war und auf weiteres Befragen erfährt, daß dessen Dejekte auf dem Düngerhaufen ausgegossen oder dessen Wäsche am

Brunnen gewaschen wurde, so bietet die epidemiologische Erklärung von Typhuserkrankungen bei Menschen, die Wasser aus jenem Brunnen genossen hatten, keinerlei Schwierigkeiten.

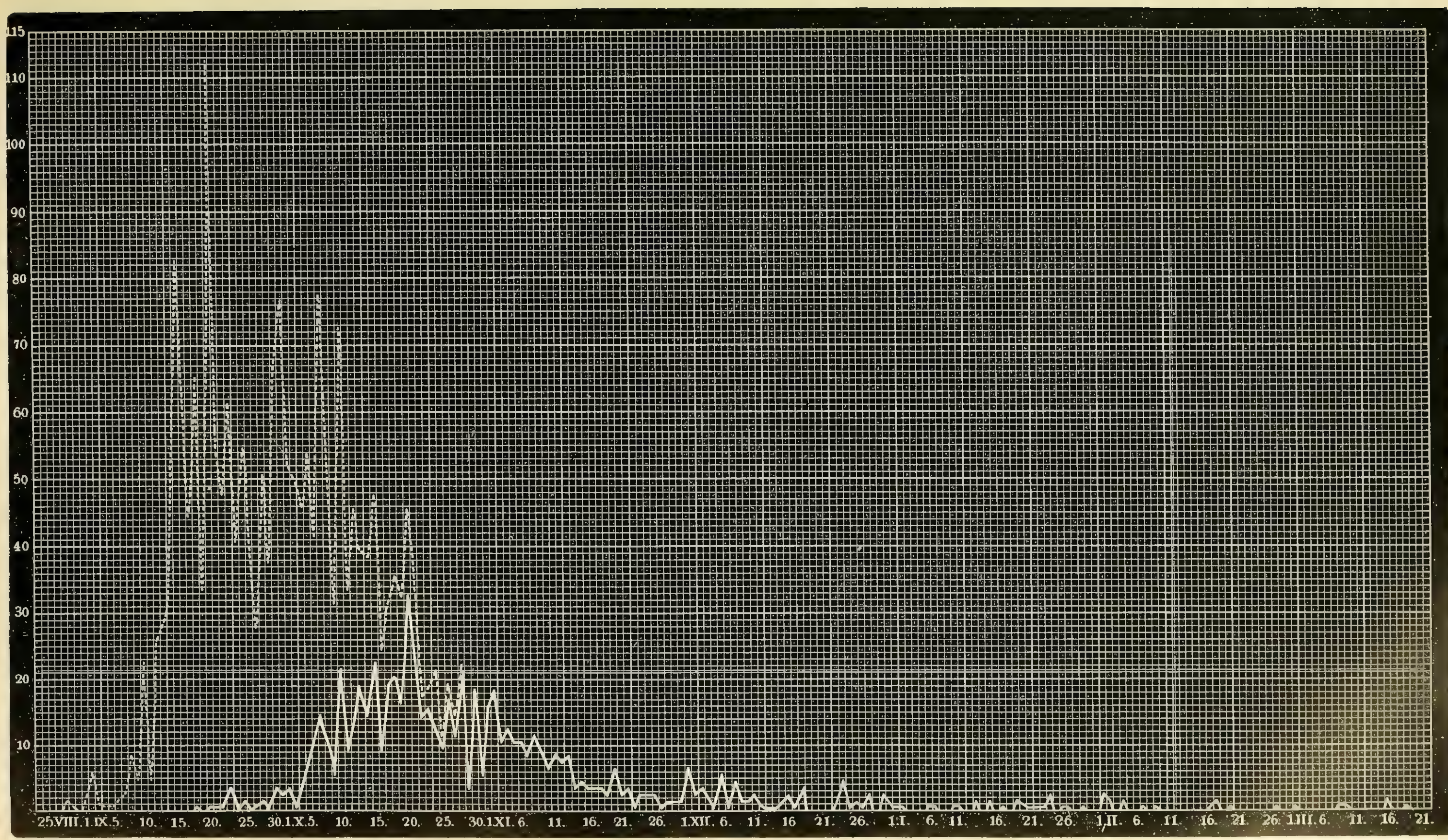
Noch wichtiger als die Verseuchung von Brunnenwasser ist diejenige von zentralen Wasserwerken, die größere Städte versorgen. Am gefährdetsten sind Filterwerke, die ihr Rohwasser aus Flußläufen entnehmen. Es sind in der Literatur zahlreiche klassische Beispiele solcher Epidemieen beschrieben worden, bei denen die Entnahmestelle der Wasserleitung in unmittelbarer Nähe von Kanalisationsausflüssen lag oder in denen nachweislich in der Nähe der Entnahmestellen Dejekte von Typhuskranken in den Fluß geschüttet wurden. Selbst wenn das in die Leitung gepumpte Flußwasser vorher filtriert wurde, ist die Möglichkeit einer Verseuchung des Trinkwassers nicht ausgeschlossen, denn jede Filtration kann bekanntlich einmal versagen, wenn nicht die einzelnen Filterbetten ständig der genauesten bakteriologischen Kontrolle bezüglich der Filtrationskraft unterliegen.

Selbst Wasserleitungen, die lediglich Quellwasser führen, können gelegentlich, wenn auch nicht so häufig wie die aus Flüssen, Teichen oder Seen gespeisten, zu Typhusepidemieen Veranlassung geben. Die Infektion des Quellwassers ist nicht nur möglich am Orte des Zutagetretens der Quelle, z. B. wenn dieselbe nicht einwandfrei gefaßt ist, sondern schon früher kann eine Verunreinigung mit Typhusbazillen erfolgen, wenn im tributären Gebiete oberflächlich verlaufende Zuflüsse mit Dejekten Typhuskranker in Berührung kommen. In vielen Gesteinsarten finden sich nämlich größere Spalten, welche direkt von der Oberfläche zu der in der Tiefe verlaufenden Wasserader führen.

Abgesehen von der Verseuchung des Rohwassers können Wasserleitungsepidemieen natürlich auch dadurch entstehen, daß innerhalb des Rohrnetzes sich irgendwo eine Infektionsmöglichkeit bietet. Die Epidemie wird sich dann, je nach der Lage der Infektionsstelle, vielleicht nicht auf das gange Versorgungsgebiet der Leitung erstrecken, sondern nur auf die Versorgungsgebiete einzelner Rohrabschnitte. Solche Möglichkeiten sind z. B. bei Rohrbrüchen oder Reparaturen am Leitungsnetz gegeben, wenn in der Nähe der Bruchstelle eine Ansaugung von Wasser aus undichten Kanalisationsrohren oder sonstwie verseuchtem Material möglich ist. Der in der Wasserleitung herrschende Druck schließt das Eintreten fremder Wässer in die Leitung keineswegs immer aus, da Saugwirkung unter bestimmten Bedingungen trotzdem eintreten kann. Jedoch sind die Bedingungen für eine derartige Infektionsmöglichkeit verhältnismäßig sehr selten gegeben.

Trinkwasserepidemieen haben meist einen explosionsartigen Charakter, d. h. es treten etwa 2—3 Wochen nach der Verseuchung des Wassers gleichzeitig zahlreiche Erkrankungen auf. Nur wenn sich die Möglichkeit der Verunreinigung auf eine längere Zeit erstreckt, können sich auch die Erkrankungen über einen längeren Zeitraum hinziehen, sonst aber fällt die Kurve der Erkrankungsziffern schnell wieder ab und nur die Kontaktfälle, die natürlich bei allen Epidemieen eine gewisse Rolle spielen, folgen noch nach. Als Beispiel einer Trinkwasserepidemie ist in der in Fig. 46 wiedergegebenen Kurve diejenige von Gelsenkirchen in ihrem Verlauf graphisch dargestellt worden, weil sie gleichzeitig die Bedeutung der Kontaktinfektionen sehr deutlich illustriert Im übrigen gilt hier

Fig. 46.



Verlauf einer Typhusepidemie in Gelsenkirchen. (Punktierte Linie: Wasserinfektion. Ausgezogene Linie: Kontaktinfektion.)

natürlich dasselbe, was über den Verlauf von Choleraepidemieen früher auseinandergesetzt wurde.

Der Nachweis der Entstehungsursache wird bei Wasserepidemieen derart zu führen sein, daß die örtliche Ausdehnung der einzelnen Fälle auf das genaueste mit dem Versorgungsgebiet des verdächtigen Wassers verglichen wird. Einzelne Häuser oder Familien, die nicht auf den Genuß jenes Wassers angewiesen waren, bleiben auch von Erkrankungen verschont, andrerseits werden alle diejenigen Stadtteile oder Häuser, die das verseuchte Wasser verwendeten, in annähernd gleichem Maße betroffen. Wenn der Beweis, daß eine Wasserepidemie vorliegt, auf diese Weise gelungen ist — und dieser Beweis ist mitunter recht schwierig —, dann gilt es, festzustellen, wie die Infektion des Wassers mit Typhusbazillen zustande gekommen ist. Man wird hierzu allen Typhusfällen genau nachzugehen haben, welche zur Zeit der Wasserverseuchung, also etwa 2—3 Wochen vor dem Beginne der epidemischen Ausbreitung, vorlagen, und man wird dann vielfach den Ort der Infektion mit einer an Gewißheit grenzenden Wahrscheinlichkeit nachweisen können.

Infektionen durch Gebrauchswasser.

Nächst dem Trinkwasser spielt auch das Gebrauchswasser mitunter eine bedeutsame Rolle bei der Typhusverbreitung. Wenn in typhusbazillenhaltigem Wasser Eß- und Trinkgeräte gespült werden, so kann auch auf diese Weise eine Infektion des Menschen stattfinden. Ferner sind mehrfach Typhusfälle beschrieben worden, die zweifellos auf infiziertes Badewasser zurückzuführen sind. Immerhin sind Infektionen durch verseuchte Gebrauchswässer selten, denn es werden hier immer nur sehr geringe Mengen des infizierten Wassers zur Aufnahme beim Menschen kommen.

Nahrungsmittelinfektionen.

Wenden wir uns nun den Typhusinfektionen zu, welche auf den Genuß infizierter Nahrungsmittel zurückzuführen sind, so spielt hier die Milch, abgesehen vom Wasser, die bedeutendste Rolle. Die Milch ist ja bekanntlich ein guter Nährboden für Typhusbazillen und diesem Umstande ist es zuzuschreiben, daß auch durch die Milch gelegentlich größere Typhusepidemieen entstehen können. Namentlich in England sind zahlreiche Epidemieen beobachtet und beschrieben worden, deren Ausbreitungsgebiet sich völlig mit der Versorgung mit Milch von einer Zentralstelle aus deckte und bei denen sich z. B. feststellen ließ, daß die Milchkannen in typhusdurchseuchtem Wasser gespült waren. Wenn auch nur geringe Mengen des Infektionsstoffes an solchen Kannen haften bleiben, so findet doch in der Milch, welche längere Zeit in ihnen aufbewahrt und transportiert wird, eine derartige Vermehrung der Typhusbazillen statt, daß sie zur Infektion der sie genießenden Menschen völlig ausreicht. Namentlich Sammelmolkereien spielen hier oft eine verhängnisvolle Rolle. Bei Milchepidemieen wird man vielfach finden, daß Frauen und Kinder an der Gesamtzahl der Fälle in auffallend höherem Grade beteiligt sind als Männer, weil letztere viel weniger Milch zu genießen pflegen.

Alle Nahrungsmittel, die in rohem Zustande genossen werden, können gelegentlich zu Typhusübertragungen führen. In erster Linie trifft dies wohl für Salat, Obst und Gemüse zu, die durch infiziertes Wasser, beispielsweise auf Rieselfeldern, oder durch die Hände der Lieferanten, wenn sich in deren Häusern Typhuskranke befinden, leicht verunreinigt werden können. Als direkte Ursache einzelner Erkrankungen

werden sich diese Infektionsquellen naturgemäß nur selten nachweisen lassen, doch kommt ihnen sicherlich, namentlich für so viele dunkle Typhusfälle in Großstädten mit einwandfreiem Trinkwasser, eine Bedeutung zu. Auch Butter und Käse wird gelegentlich als Vehikel für Typhusbazillen angeschuldigt werden können.

Mehrfach sind auch Typhusfälle auf den Genuß infizierter Austern zurückgeführt worden. Die Austernbänke befinden sich bekanntlich vielfach direkt an Flußmündungen, und da experimentell nachgewiesen worden ist, daß sich in Austern Typhusbazillen bis zu 20 Tagen lebend erhalten können, so ist an der Möglichkeit der Verbreitung des Typhus durch infizierte Austern nicht zu zweifeln.

Bedeutung des Bodens, der Luft und der Insekten.

Der Boden wird nur in seltenen Fällen zur Verbreitung von Typhusbazillen Veranlassung geben. Wir wissen zwar, daß die Typhuserreger sich lange Zeit im Boden in virulentem Zustande halten können, aber eine Vermehrung im Boden findet zweifellos nicht statt. Daß gelegentlich bei Erdarbeiten aus einem verseuchten Boden Typhuskeime durch die Hände, Stiefel oder Kleider der Arbeiter verschleppt werden und dann zu Infektionen führen können, läßt sich nicht bestreiten. Doch wird diese Möglichkeit praktisch nur äußerst selten ins Gewicht fallen, ebenso wie die Möglichkeit, daß infizierte Bodenpartikelchen einmal zur Verunreinigung von Eßwaren Veranlassung geben könnten.

Auch die Luft kommt praktisch für die Übertragung von Typhusbazillen wohl nicht in Betracht. Insekten sind mehrfach als Überträger des Typhusbazillus angeschuldigt worden. Wenn eine große Bedeutung dieser Verbreitungsart wohl kaum zuzuschreiben ist, so kann ihre Möglichkeit doch keineswegs geleugnet werden. Fliegen z. B. können, wie experimentell festgestellt wurde, Typhusbazillen, die sie von Dejekten aufgenommen haben, auf Nahrungsmittel übertragen.

Kontaktinfektionen.

Es erübrigt nun auf diejenige Form der Typhusverbreitung einzugehen, bei welcher die Infektionserreger unmittelbar von Person zu Person übertragen werden. Man hat dieser Art der Verbreitung bis vor kurzer Zeit lange nicht die Beachtung geschenkt, die sie verdient. Bei genauer Verfolgung der in einzelnen Stadtteilen, Häusern oder gar in einzelnen Familien vorgekommenen Typhusfälle läßt sich sehr oft beobachten, daß mehrere Wochen nach der Erkrankung eines Menschen ein neuer Fall auftritt und daß dann von solchen Fällen aus eine ganze Kette von Neuerkrankungen ausgeht, immer in Zwischenräumen von etwa 2—3 Wochen (sogen. „Typhushäuser"). Eine gemeinsame Infektionsquelle läßt sich hier natürlich der zeitlichen Verhältnisse wegen ausschließen, es müssen vielmehr jene späteren Fälle in ursächlichen Zusammenhang mit den früheren Erkrankungen gebracht werden. Und die Infektionsmöglichkeit ist meist unschwer zu finden. Die Pflege Typhuskranker bedingt ja so mancherlei Gelegenheiten, mit Typhusbazillen in unmittelbare Berührung zu kommen. Nicht nur die Fäkalien und der Harn, sondern auch die beschmutzte Wäsche, das Badewasser und vielfach die Gebrauchsgegenstände der Kranken, in selteneren Fällen auch das Sputum, können große Mengen der Erreger enthalten und bieten für denjenigen, der unachtsam mit ihnen umgeht, eine ständige Gefahr. Daß in der Tat Kontaktinfektionen sehr häufig sind, beweisen die zahlreichen Typhusfälle, die unter dem Pflegepersonal der Krankenhäuser vorkommen. Bei der Pflege Typhuskranker im Hause wird naturgemäß

aus Unkenntnis der Gefahr noch viel unvorsichtiger gehandelt. Die Typhusbazillen gelangen also vielfach an die Hände von Gesunden, die sich mit Typhuskranken beschäftigen, und können entweder von den infizierten Händen aus direkt in den Mund jener Personen kommen oder aber erst durch Vermittlung von Nahrungsmitteln. Daß auch Verschleppungen durch Gebrauchsgegenstände in ganz andere Häuser vorkommen, läßt sich nicht mehr bezweifeln, seit experimentell bewiesen wurde, daß sich die Erreger auf allen möglichen Gegenständen längere Zeit virulent erhalten. Eine große Rolle spielen die Kinder, die in der Schule oder bei gemeinsamem Spiel sehr oft den Infektionsstoff weitertragen. In ländlichen Verhältnissen bringen sie sicherlich häufig auch an den Stiefeln Typhusbazillen in die Wohnungen. Denn wir besprachen bereits, wie die freien Anschauungen über die Deponierung der Entleerungen eine weite Verbreitung der Typhusbazillen in Höfen, Straßen und Ställen herbeiführen. Auch beschmutzte Aborte tragen zur Verschleppung des Infektionsstoffes bei.

Alles dies ist die Ursache, daß die Kontaktinfektionen epidemiologisch von so großer Bedeutung sind. Ihre Häufigkeit hängt von den allgemein hygienischen Verhältnissen und dem Kulturzustand ab. Kontaktinfektionen kommen aber überall vor und schließen sich stets bei größeren Epidemieen in längerer Kette an einzelne Fälle an. Sie spielen eine besonders große Rolle in endemisch durchseuchten Gebieten, wo mit der Infektionsgelegenheit naturgemäß auch die Zahl der Kontaktinfektionen steigt, ferner in großen Städten, wo infolge dieser Übertragungsweise der Typhus nie ganz aufhört, und besonders auch zu Kriegszeiten, wo bei dicht zusammengedrängten Menschenmassen infolge häufigen Wassermangels die Reinlichkeit leiden muß. Die Kontaktinfektionen bilden dann auch wieder die Quellen gelegentlicher epidemischer Ausbreitungen der Seuche.

Bekämpfung und Prophylaxe. Die Grundlagen für eine rationelle Bekämpfung des Abdominaltyphus sind in den Erfahrungen gegeben, welche bei den ätiologisch-epidemiologischen Forschungen gewonnen sind. Der mit Typhusbazillen behaftete Mensch, daran ist nicht zu zweifeln, ist die Hauptquelle, aus welcher der Infektionsstoff in die Außenwelt gelangt. Wenn jeder einzelne Typhusfall sofort erkannt und als Infektionsquelle unschädlich gemacht werden könnte, so würde der Typhus sehr bald ausgerottet werden.

In erster Linie wird es also auf möglichst frühzeitige Erkennung der ersten Fälle in einem bis dahin typhusfreien Ort ankommen. Und gerade in dieser Beziehung sind uns, wie wir sahen, große Schwierigkeiten gegeben, weil unsere diagnostischen Methoden im Beginne der Erkrankung sehr häufig versagen. Zunächst ist die Meldepflicht für alle Typhuskranken und -verdächtigen das erste Mittel, welches uns auf das Bestehen von Infektionsquellen aufmerksam macht. Die Kranken sind nach Möglichkeit zu isolieren und alle ihre Ausscheidungen, vor allem Fäces und Harn, vor der Beseitigung durch sichere Desinfektion unschädlich zu machen. Weiterhin ist der Desinfektion des Badewassers, der Wäsche und der Gebrauchsgegenstände peinlichste Sorgfalt zu widmen. Die soeben besprochenen Maßnahmen sind so lange streng durchzuführen, bis mehrmalige bakteriologische Untersuchung der Entleerungen des Harns und nötigerweise auch des Auswurfs dauerndes Fehlen von Typhusbazillen ergeben hat. Wegen der Gefahr eines neuen

Auftretens der Erreger muß auch während der Rekonvaleszenz diese bakteriologische Kontrolle noch mehrfach wiederholt werden. Die letztere hat sich auch auf die Personen aus der unmittelbaren Umgebung des Erkrankten zu erstrecken, weil nur auf diese Weise leichte oder latente Fälle („Bazillenträger“) festgestellt und dann unschädlich gemacht werden können. Daß das Pflegepersonal sachgemäß zu instruieren und zu peinlichster Sauberkeit an sich selbst anzuhalten ist, ist selbstverständlich.

Die gesetzlichen Unterlagen für die soeben dem Prinzip nach skizzierten Maßnahmen sind im preußischen Seuchengesetz von 1905 und den dazu erlassenen Ausführungsbestimmungen enthalten. Diese letzteren sind nach den Entwürfen des Referenten für das Seuchenwesen in Preußen, *M. Kirchner,* von einer Kommission von Sachverständigen, unter ihnen fast alle namhaften Hygieniker und Bakteriologen Preußens, festgestellt.

Außer der Durchführung der soeben besprochenen Maßnahmen wird auch die allgemeine Assanierung der Städte und Dörfer für die Typhusbekämpfung unschätzbare Dienste leisten, namentlich die Beschaffung einer einwandfreien Trinkwasserversorgung und eine sachgemäße Beseitigung der Abfallstoffe. Daß diese beiden Forderungen auf dem Lande in ganz Deutschland bisher unerfüllt sind, ist bekannt, und deshalb bieten für Städte die umliegenden Dörfer stets eine große Gefahr betreffs der Neueinschleppung der Seuche. Zunächst können Typhusfälle in benachbarten Dörfern für die Wasserversorgung der Städte dadurch verhängnisvoll werden, daß die Flußläufe, aus denen vielfach die Städte ihr Rohwasser beziehen, oder bei Quellwasserversorgung die tributären Gebiete verseucht werden. Auch die Einfuhr von Obst, Gemüse, Salat und nicht zuletzt auch von Milch aus infizierten Dörfern bilden ständige Gefahren. Alle diese Dinge sollten mehr als bisher sanitätspolizeilicher Kontrolle unterstehen, wenn in den Ortschaften, aus denen sie geliefert werden, Typhusfälle gemeldet sind. Bei gehäuften Erkrankungen in einer Ortschaft sollte die Ausfuhr direkt verhindert werden. Auch in den Städten ist der Vertrieb der Nahrungsmittel zu überwachen, denn auch hier könnten Erkrankungen in der Familie oder unter dem Dienstpersonal der Lieferanten zur Ausbreitung von Typhuserregern Veranlassung geben. Daß zur Vermeidung von Trinkwasserepidemieen die Wasserversorgung, und zwar zentrale Anlagen wie etwaige Brunnen, dauernd strenger Überwachung durch sachverständige Organe der Sanitätspolizei unterliegen müssen, ist selbstverständlich.

Über die persönliche Prophylaxe ist bereits gesagt worden, daß für besonders der Infektion Ausgesetzte die Typhusschutzimpfung in Frage kommt.

Für militärische Zwecke wäre noch zu erwähnen, daß für den Fall eines Feldzuges, abgesehen von der Schutzimpfung, der Versorgung der Truppen mit einwandfreiem Trinkwasser (fahrbare oder tragbare Wassersterilisierungsapparate) und ferner den Abortanlagen die größte Sorgfalt zu widmen ist.

---

16. VORLESUNG.

Paratyphus und infektiöse Fleischvergiftungen.

Geschichtliches. Der Paratyphus ist als sporadische und epidemische Krankheit früher von Klinikern und Epidemiologen mit dem Abdominaltyphus zusammengeworfen worden. Die Aufmerksamkeit der Bakteriologen wurde auf Paratyphus als Krankheit sui generis zuerst 1896 gelenkt durch Befunde von *Achard* und *Bensaude*, denen einige Jahre später Beobachtungen von *Schottmüller* und *Kurth* folgten. Diesen Autoren gelang es, bei Krankheitsfällen, welche unter den klinischen Erscheinungen des Typhus abdominalis verliefen, aus dem Blut oder aus den Dejekten Bakterien zu isolieren, welche von dem Serum der Kranken in ziemlich hohem Maße agglutiniert wurden, während Typhusbazillen durch dasselbe Serum sich kaum stärker als durch normales menschliches Serum beeinflußt zeigten. Dieses Bakterium unterscheidet sich kulturell, durch die Tierpathogenität und durch biologische Eigenschaften von den echten Typhusbazillen und wurde als Bac. paratyphi bezeichnet. Im Laufe der nächsten Jahre häuften sich diese Befunde und es wurden nicht nur bei vereinzelten Typhusfällen, sondern auch bei Epidemieen, z. B. in Saarbrücken, nicht die echten Typhusbazillen, sondern die Paratyphusbazillen als Erreger nachgewiesen. Die Beschreibung derselben stimmte mit der von *Schottmüller* und *Kurth* gegebenen überein.

Infolge Verbesserung der bakteriologischen Methoden trat bei Untersuchung von sporadischen und gehäuften Erkrankungen, die unter dem Bilde der infektiösen, mit Fieber einhergehenden Fleischvergiftung verlaufen, zutage, daß die Erreger auch dieser Krankheit, die bereits früher in einigen wenigen Fällen von *Gärtner* gefunden, beschrieben und als Bac. enteritidis bezeichnet waren, dem Paratyphusbazillus (B) sehr nahestehen oder zum größten Teil mit ihm identisch sind. Seitdem ist der Paratyphusbacillus Typ. B bei so zahlreichen typhusähnlichen Erkrankungen und sog. Fleischvergiftungen gefunden worden, daß der Paratyphus als weitverbreitete Infektionskrankheit sui generis in Deutschland und vielen Ländern vom Typhus abgegrenzt und gesondert beschrieben werden muß.

Morphologie und Biologie. Der Paratyphusbazillus ist ein kleines Stäbchen von der Größe des Typhusbazillus. Seine Beweglichkeit ist außerordentlich lebhaft und erinnert an diejenige der Vibrionen, sie hat für den Geübten etwas recht Charakteristisches und unterscheidet sich augenfällig von der mehr schlängelnden der Typhusbazillen. Der Bazillus färbt sich leicht mit den gewöhnlichen Anilinfarben, aber nicht nach *Gram*. Bei Benutzung der Geißelfärbungsmethoden sieht man an ihm eine Anzahl langer peritricher

Geißelfäden. Der Paratyphusbazillus verhält sich biologisch und kulturell in vielen Punkten dem Typhusbazillus gleich oder sehr ähnlich. Auf gewöhnlichem Agar wachsen die Bazillen wie Typhus als weißliche, trübe Kolonieen, die meist etwas zarter als gleichaltrige Colikolonieen auf demselben Nährboden sind. Es gibt allerdings auch Stämme, welche kaum von Colikolonieen zu unterscheiden sind, während andrerseits auch ganz zarte und feine, durchsichtige Kolonieen der Paratyphusbazillen, die ohne weiteres auffallen, vorkommen. Gelatine wird nicht verflüssigt; das Wachstum bietet wenig Charakteristisches. Bouillon wird diffus getrübt. Indolbildung bleibt aus. Auf Lackmusmilchzucker-Agarplatten wachsen die Bazillen, ohne den Nährboden zu verändern, ähnlich den *Eberth-Gaffky*schen, jedoch pflegen sie etwas weniger durchsichtig zu sein und dabei etwas saftiger. Doch sind diese Differenzen auf den blauen Platten häufig nicht vorhanden, so daß sie zur Unterscheidung der beiden Bakterienarten nicht benutzt werden können. Lackmusmolke wird innerhalb 24 Stunden von den Paratyphusbazillen gerötet und in geringem Maße opaleszierend gemacht. Vom dritten Wachstumstage an nimmt die Molke unter zunehmender Trübung einen bläulichen Ton an, bis sie unter Klärung nach 10—12 Tagen intensiv blau geworden ist. Die einzelnen Stämme zeigen quantitative, aber nicht qualitative Unterschiede. Der Typhus-, Coli- und Dysenteriebazillus verhält sich bekanntlich insofern ganz anders in Lackmusmolke, als der Umschlag aus dem zuerst erzeugten Farbenton in dunkles Blau n i e erfolgt.

In Traubenzuckeragar und Traubenzuckerbouillon erfolgt Vergärung und Gasbildung.

In Neutralrotagar erfolgt Gasbildung und Fluoreszenz.

In Milch wird ohne Gerinnung nach längerem Wachstum stark Alkali gebildet, wobei das Substrat gelblich und durchsichtig wird.

Wie aus der Aufzählung dieser kulturellen Eigenschaften ersichtlich ist, sind die Paratyphusbazillen namentlich durch ihr Wachstum in Milch, Traubenzuckerbouillon, Lackmusmolke und Neutralrotagar von fast allen als Krankheitserregern bekannten Darmbakterien zu trennen. Wo diese Mittel zu einer Differenzierung noch nicht ausreichen sollten, da wird die Prüfung der Tierpathogenität und namentlich die Heranziehung der Immunitätsreaktionen eine Differenzierung oder Identifizierung der fraglichen Bakterien ermöglichen.

Tierpathogenität.

Der Paratyphusbazillus ist im Gegensatz zu dem Typhusbazillus für verschiedene Tierarten außerordentlich pathogen, namentlich für Meerschweinchen und Mäuse. Die meisten Stämme des Bazillus töten bei intraperitonealer Infektion Meerschweinchen, viele selbst in Mengen von $^1/_{100000}$ Öse, selten bei weniger als $^1/_{1000}$ Öse. Auch vom subkutanen Gewebe aus gelingt es, mit ganz geringen Dosen, $^1/_{10}$—$^1/_{20}$ Öse, bei diesen Tieren eine unter dem Bilde der Septikämie verlaufende tödliche Infektion auszulösen. Für Kaninchen und Ratten ist der Bazillus vom Peritoneum aus in ganz geringen Mengen infektiös. Doch kann man diese Tiere vom Subkutangewebe aus mit kleinen Dosen nicht infizieren. Vögel sind völlig refraktär. Auch größere Tiere, namentlich die Schlacht- und Haustiere, Rinder, Kälber, Schweine, Hammel besitzen keine große Empfänglichkeit, denn sie lassen sich weder vom Subkutangewebe aus, noch durch Verfütterung tödlich infizieren. Der Paratyphus ist keine Tierkrankheit im eigentlichen Sinne. Dafür spricht auch die Tatsache,

daß eine Vermehrung der Bazillen im Blut und den Organen bei keiner Tierart, abgesehen vom Meerschweinchen und der Maus, Kaninchen, stattfindet.

Klinisches Bild. Über den Verlauf des Paratyphus beim Menschen ist kurz folgendes zu sagen. In den schwereren Fällen sind höheres Fieber, Milzschwellung, Roseola, erbsenbreiartige Konsistenz und Farbe der Dejektionen, Diazobenzolreaktion, Ileocökalgurren, Benommenheit, man kann sagen, alle Symptome, wie sie sich beim Bilde des klassischen Abdominaltyphus finden, nicht zu vermissen. Nach Ansicht erfahrener Kliniker, die viel Paratyphuserkrankungen genau verfolgt haben, ist es unmöglich, allein auf Grund der klinischen Symptome den Typhus und Paratyphus zu trennen. Auch die Komplikationen, welche beim Abdominaltyphus das klinische Bild verändern, kommen bei Paratyphus vor, so Darmblutungen, Bronchitis und pneumonische Prozesse. Bezüglich der Schwere der Erkrankung und Symptome zeigen sich alle Abstufungen und Übergänge. Neben schweren Fällen kommen auch leichte und leichteste (sog. Paratyphus ambulatorius) vor.

Allerdings heben die meisten Kliniker hervor, daß der Paratyphus im allgemeinen weit häufiger leicht verläuft, als der echte Abdominaltyphus. Die Fieberkurve soll gegen Ende der Krankheit im Gegensatz zum Typhus oft jähe Zacken aufweisen. Rezidive nach eingetretener Rekonvaleszenz von Paratyphus sind außerordentlich selten, während sie bekanntlich durch die *Eberth-Gaffky*schen Bazillen häufig bedingt werden. Auch die Mortalität an Paratypus ist erheblich geringer als bei jenem. Aus diesem Grunde dürfte die Annahme, daß die Paratyphusbazillen nur Mischinfektionserreger eines leicht verlaufenden Typhus wären, hinfällig sein, denn abgesehen davon, daß man die echten Typhusbazillen bei Paratyphusfällen nicht gefunden hat, müßte die Annahme erst noch bewiesen werden, daß Typhusfälle, die mit Mischinfektionen verlaufen, leichtere Erkrankungen sind und eine niedrigere Mortalität aufweisen, als die reinen Fälle, bei denen nur der *Eberth-Gaffky*sche Bazillus gefunden wird. Die Erreger des Paratyphus sind in eben dem Maße wie die *Eberth-Gaffky*schen Bazillen während der Krankheit im Blut, Milz und inneren Organen vorhanden, rufen also eine Septikämie hervor. Aus allem geht hervor, daß klinisch der Paratyphus dem Abdominaltyphus außerordentlich nahesteht. Auch viele Erkrankungen, die als Fleischvergiftung von den Klinikern gedeutet und in der Literatur beschrieben sind, sind wegen ihrer klinischen Symptome, ihres gleichartigen Verlaufes und, wie gleich hinzugefügt werden möge, wegen ihrer Ätiologie hierher zu rechnen. Denn die Mehrzahl der Bakterien, die bei solchen Fleischvergiftungsfällen gefunden werden, sind, wie die unten zu erwähnenden Untersuchungen dargetan haben, nichts anderes als Paratyphusbazillen.

Obduktionsbefund. Die Zahl der wissenschaftlich kontrollierten Leichenöffnungen von Menschen, welche an Paratyphus gestorben sind, ist eine geringe. Es liegt das zum Teil mit daran, daß die Mortalität bei dieser Krankheit eine so niedrige ist. Immerhin aber läßt sich sagen, daß die Leichenbefunde bei Paratyphus bis zu einem gewissen Grade von den bei echtem Unterleibstyphus gefundenen differieren. Das gilt vor allem von den primären Darmveränderungen. Es scheint beim Paratyphus zur eigentlichen Geschwürsbildung nicht oder nur selten zu kommen. Im wesentlichen besteht nur Schwellung der solitären Follikel und markige Infiltration

der Mesenterialdrüsen. Die Veränderungen am lymphatischen Apparat des Dünndarms können minimal sein oder sogar völlig fehlen; ja Jejunum, Duodenum und Ileum können durchaus normalen Befund zeigen, auch dann, wenn während des Lebens Symptome von seiten des Darmes wie Durchfall und Blutungen vorhanden waren. Dagegen ist die Milz meist vergrößert, besitzt dunkelrote Pulpa und ist sehr weich. An den Zellen der Leber und Niere ist auf der Schnittfläche des Organs trübe Schwellung zu konstatieren. In der Lunge sind meistens pneumonische Herde vorhanden. Im übrigen aber sind an den Organen keine Veränderungen nachweisbar.

Beziehung des Paratyphus, Typhus und der Fleischvergiftungen zueinander.

Es wäre nun aber durchaus verkehrt, wenn man diejenigen Krankheiten mit verschiedener Ätiologie, z. B. die durch Typhusbazillen, Paratyphusbakterien, Enteritisbazillen hervorgerufenen, als eine Krankheit zusammenfassen und bezeichnen wollte, weil sie sich klinisch oft oder überhaupt nicht trennen lassen. Es liegt bei einem solchen Verfahren eine Frage von prinzipieller Bedeutung vor. Denn da der Typhusbazillus und Paratyphusbazillus scharf voneinander bakteriologisch zu trennende Bakterien sind, so würde das Gebäude der ätiologischen Spezifizität, das mit so vielen Mühen und zum großen Vorteil unserer ganzen ätiologischen Auffassung und Forschung errichtet ist, doch ohne Grund durch die klinische Identifizierung ätiologisch differenter Krankheiten erschüttert werden. Man wirft auch sonst in der Medizin Krankheiten nicht zusammen, die durch einander ähnliche oder im System sehr nahestehende Bakterien hervorgerufen werden, z. B. die Bakterien aus der Gruppe der säurefesten. Es hat bisher noch kein Forscher den Versuch gemacht, Lepra und Tuberkulose als e i n e Krankheit zusammenzufassen, obwohl diese Bakterien im System sich mindestens so nahe stehen wie der Paratyphus- dem Typhusbazillus. Im Gegenteil zielt die Forschung darauf ab, und zwar mit Recht, Unterschiede zwischen einander ähnlichen Krankheiten, z. B. der menschlichen und tierischen Tuberkulose auch da aufrecht zu erhalten, wo die zugehörigen Bakterien Unterschiede aufweisen.

Aus diesem Grunde ist es notwendig, Beziehungen zwischen Paratyphus, Typhus, Fleischvergiftungen und den ihnen nahestehenden Krankheiten vom bakteriologischen Standpunkt aus, d. h. durch ein Studium der Erreger dieser Erkrankungen, einer Prüfung zu unterwerfen. Vom ätiologischen Gesichtspunkte müssen die Erreger der verschiedenen Krankheiten untereinander verglichen und genau nach allen Richtungen untersucht werden.

Im Laufe der Jahre ist die Zahl der Bakterien, welche angeblich typhusähnliche Erkrankungen hervorrufen sollen, außerordentlich vermehrt worden. Es sind verschiedene Typen des Paratyphusbazillus aufgestellt worden, Paratyphus Typus A und Typus B. Ferner ist eine ganze Anzahl von Bazillen, welche dem Bacterium enteritidis Gärtner mehr oder weniger ähnlich sind, beschrieben worden. Durch diese zahlreichen Funde von Bakterien, welche von den Autoren als die Erreger der Krankheit, bei der sie gefunden wurden, proklamiert worden sind, ist eine gewisse Unsicherheit, um nicht zu sagen, Verwirrung in die ganze Frage des Typhus und der typhusähnlichen Erkrankungen getragen worden. Denn zunächst verliert man den Überblick über die Stellung der einzelnen Bakterien im Bakteriensystem, ihre Eigenschaften und ihre Beziehungen untereinander. Diejenigen, welche an einer Spezifität der Bakterien und der zugehörigen Erkrankungen festhalten, müssen

logischerweise zur Aufstellung vieler verschiedener Krankheiten kommen. Wir hätten dann neben dem echten Typhus die Paratyphus A-Erkrankung, die Paratyphus B-Erkrankung, ferner eine Enteritiserkrankung Gruppe A *(van Ermenghem-de Nobele)*, Enteritiserkrankung Gruppe B *(van Ermenghem-de Nobele)* und noch zahlreiche Erkrankungen, welche durch diesen ähnliche, aber von ihnen zu trennende Bakterien hervorgerufen werden sollen. Es sprechen aber für die Berechtigung einer derartigen Trennung der typhusähnlichen Krankheiten in zahlreiche Krankheiten, die mit verschiedenen Namen belegt werden, gar nicht die bisher mit anderen spezifischen Infektionskrankheiten gemachten Erfahrungen. Es sei hier nur an die Spezifizität des Choleravibrio einerseits und das Vorkommen von choleraähnlichen Vibrionen erinnert.

Nun haben aber umfangreiche Untersuchungen, wie sie während der letzten Jahre namentlich in den zur Bekämpfung des Abdominaltyphus eingerichteten Stationen einerseits und vergleichende Studien der biologischen Eigenschaften zahlreicher Kulturen andrerseits, wie sie von *Kutscher* und *Meinicke* im Institut für Infektionskrankheiten ausgeführt sind, ergeben, daß wir die verschiedenen, zum Teil recht wenig genau beschriebenen Bakterien in zwei Gruppen oder Spezies einteilen können: diejenige des Typhusbazillus und zweitens die des Paratyphusbazillus. Ihnen entsprechen die Krankheiten, deren Erreger sie sind, der Abdominaltyphus und Paratyphus. Man könnte dazu neigen, als eine Unterart des Paratyphus vielleicht noch die infektiösen Fleischvergiftungen abzugrenzen. Ein Teil dieser Erkrankungen ist tatsächlich nichts weiter als Paratyphus, denn das Serum solcher Patienten wirkt agglutinierend auf echte Paratyphusbazillen genau so wie Serum von Paratyphusrekonvaleszenten und die bei vielen Fleischvergiftungen isolierten Bakterien verhalten sich biologisch und den Immunitätsreaktionen gegenüber durchaus wie echte Paratyphusbazillen.

Im Gegensatz zu den Typhus- und Paratyphus-(Enteritidis-)Bazillen, die als Erreger weitverbreiteter Krankheiten fast überall und konstant gefunden werden, ist für eine Anzahl Bakterien mit differenten biologischen Eigenschaften, z. B. den Bac. paratyphi A, die Paracolibazillen, die pathogene Bedeutung noch keineswegs genügend bewiesen. Als Erreger von verbreiteten Krankheiten können sie schon der Seltenheit ihres Vorkommens wegen keine Rolle spielen.

Diagnose. Es ist, wie bereits erwähnt, unmöglich, aus den klinischen Symptomen allein den Paratyphus vom Typhus zu differenzieren. Eine sichere Differentialdiagnose ist nur mit Hilfe bakteriologischer Untersuchungmethoden zu stellen. Was zunächst den Nachweis der Paratyphusbazillen betrifft, so kommen als Untersuchungsmaterial Blut und Fäces in Frage. Die Methodik ist im wesentlichen die gleiche wie die zum Auffinden der Typhusbazillen anzuwendende. Blut, unter aseptischen Kautelen aufgefangen, wird auf Malachitgrünplatten und in flüssige Nährböden gebracht und nach 24stündiger Bebrütung werden Aussaaten auf Lackmus-Milchzucker-Agar und Malachitgrün-Agar gemacht. Für die Untersuchung der Fäces ist gleichfalls bei weitem das beste Verfahren die Vorkultur auf Malachitgrün-Agar. Auch beim Vorhandensein ganz spärlicher Keime gelingt mittelst dieses fast spezifischen Anreicherungsverfahrens auf festem Nährboden die Isolierung der Paratyphusbazillen auf der zweiten Plattenserie, die aus den Originalplatten hergestellt ist. Die verdächtigen

Kolonieen werden mittelst der orientierenden Agglutinationsprobe untersucht. Zur Anstellung dieser Probe ist hochwertig agglutinierendes Serum, und zwar in stärkeren Verdünnungen zu benutzen. In allen wichtigeren Fällen wird es sich aber empfehlen, den quantitativen Agglutinationsversuch und kulturelle Untersuchungen mit den rein gezüchteten Bakterien vorzunehmen, und zwar:

1. Prüfung auf Gärung und Fluoreszenz in Neutralrotagar,
2. Züchtung in Lackmusmolke,
3. Züchtung in Milch.

Unter Umständen kann auch die Heranziehung des *Pfeiffer*schen Versuches notwendig werden.

Serumdiagnostik.

Aber nicht nur durch die Züchtung der Paratyphusbazillen kann die Diagnose erbracht werden, sondern auch durch den Nachweis der spezifischen Blutveränderungen, denn schon frühzeitig im Verlaufe der Erkrankung treten spezifische Agglutinine auf. Alles das, was über die Methodik und die Verwertung der Agglutinationsprobe beim Typhus gesagt ist, gilt auch für den Paratyphus, namentlich beweist auch hier ein negatives Ergebnis nichts gegen das Bestehen von Paratyphus. Umgekehrt kann aus dem positiven Ausfall der Probe, ebenso wie aus einem positiven Bazillenbefund in den Fäces nicht ohne weiteres der Schluß gezogen werden, daß gleichzeitig bestehende Krankheitssymptome auch in genetischem Zusammenhange auf eine Paratyphusinfektion zurückzuführen sind. Spezifisch für Paratyphusbakterien erhöhte Agglutinationsfähigkeit des Blutes findet sich auch nach Ablauf eines Paratyphus noch längere Zeit, ebenso wie die Paratyphusbazillen sich im Darm monatelang nach der Genesung halten können. Der Nachweis von Paratyphusbazillen im Blut kann dagegen zur Erklärung einer gleichzeitig bestehenden Erkrankung ohne weiteres benutzt werden.

Wir müssen noch mit einigen Worten auf die Gruppenagglutination eingehen, die gerade beim Serum von Paratyphuskranken gegenüber den Typhusbazillen vorhanden ist. Bei Anwendung der quantativen Probe wird eine genaue Auswertung des Serums mit Typhus- und Paratyphusbakterien nur selten Zweifel aufkommen lassen. Theoretisch ist aber die Möglichkeit zuzugeben, daß ein Mensch mit Paratyphusinfektion einen annähernd ebenso hohen Agglutinationstiter für Typhusbakterien aufweisen kann, wie für Paratyphusbazillen. Da beide Bakterienarten gewisse gemeinsame Rezeptoren haben, so kann der Agglutinationswert des Serums für Typhusbazillen auch bei Paratyphusinfektion ein nicht unerheblicher sein, wenn der betreffende Mensch vor langer Zeit Typhus gehabt hat. Wie bereits an anderer Stelle ausgeführt wurde, tritt bei Individuen, deren Zellen einmal durch Immunisierung gelernt haben, Antigene zu bilden, selbst auf kleine Reize hin eine viel größere Erzeugung der spezifischen Stoffe ein, als bei normalen Tieren. Sind gemeinsame Rezeptoren vorhanden, so kann die Spezifizität also verwischt werden. Ein annähernd gleich hoher Agglutinationswert für Typhus- und Paratyphusbazillen kann aber auch bedingt sein durch Mischinfektion. Die Entscheidung, ob diese Annahme zutrifft, wird durch den bereits in der Vorlesung über Agglutinine erwähnten *Castellani*schen Versuch herbeigeführt werden können.

Epidemiologie.

Wenn wir die bisher bezüglich der Epidemiologie des Paratyphus gesammelten Tatsachen überblicken, so gilt auch für diese Infektions-

krankheit der Satz: „Der kranke Mensch steht im Vordergrunde des Interesses.“ Die Entstehung größerer Epidemieen ist in vielen Fällen auf Menschen, welche die Paratyphusbazillen mit ihren Dejekten oder ihrem Urin in die Außenwelt entleeren, zurückzuführen. Der Darm des Menschen ist hauptsächlich derjenige Ort, an dem eine Anreicherung der Bazillen stattfindet. Von hier aus können das Wasser von Brunnen und Flußläufen, die Milch und Nahrungsmittel, z. B. Fleisch, rohes Gemüse, Obst, infiziert werden und so zur Entstehung der Epidemieen führen. Aber auch Kontaktinfektionen besitzen wohl dieselbe Bedeutung für die Verbreitung dieser Krankheit, wie beim Typhus. Die Infektionsquelle der sporadischen Erkrankungen läßt sich häufig nicht auffinden. Vielfach sind Infektionen zurückzuführen auf die leicht Kranken, auf die gesunden Bazillenträger und die sogenannten „Dauerausscheider“, für die alles das, was bereits für den Abdominaltyphus in der letzten Vorlesung auseinandergesetzt ist, gilt. Auch die über die Resistenz, Haltbarkeit der Bakterien im Boden, Wasser, auf Nahrungs- und Genußmitteln beim Typhusbazillus gemachten Angaben können wohl ohne Abänderung auf den Paratyphuserreger übertragen werden.

Bemerkenswert ist die bei verschiedenen Paratyphusepidemieen ermittelte Tatsache, daß die Erkrankungen auf den Fleischgenuß zurückgeführt werden mußten, weil sie sich auf Personen beschränkten, die Fleisch von einem bestimmten Tier, meist in rohem oder ungenügend gekochtem Zustande, gegessen hatten. Es liegt nahe, anzunehmen, daß der Paratyphus eine Tierkrankheit sei oder daß wenigstens die Paratyphusbazillen sich bei Tieren, auch ohne krankhafte Erscheinungen zu bedingen, z. B. im Darm finden. Nun haben die experimentellen Forschungen gezeigt, daß es nicht gelingt, bei Schlachttieren, wie Rindern, Schafen, Ziegen, Schweinen, selbst bei Verwendung größerer Kulturmengen, eine tödlich verlaufende Krankheit hervorzurufen. Die Paratyphusbazillen gehen vielmehr im lebenden Tierkörper verhältnismäßig rasch zugrunde. Deshalb ist es wohl als unwahrscheinlich zu betrachten, daß Paratyphus als spontane Tierkrankheit vorkommt. Es wäre aber immerhin denkbar, daß bei kranken oder sterbenden Tieren die Paratyphusbazillen beispielsweise aus dem Darm oder nach der Geburt vom Uterus aus ins Blut eindringen. Hat doch *Fischer* den Paratyphusbazillus aus den inneren Organen einer notgeschlachteten Kuh isoliert, durch deren Fleisch Menschen mit Paratyphus infiziert waren. Man muß also mit der Möglichkeit rechnen, daß auf diese Weise der Paratyphuserreger verbreitet werden kann. Es besteht aber noch die zweite Möglichkeit, daß Fleisch von gesunden Tieren erst nach der Zerlegung des Schlachtviehes von den Menschen, welche damit hantieren, infiziert wird. Paratyphusbazillen können sich auf Fleisch sicher nicht nur halten, sondern auch vermehren. Wie man sieht, ist die Epidemiologie des Paratyphus noch keineswegs völlig geklärt. Bei jeder größeren Epidemie von Paratyphus muß, wenn der Verdacht vorliegt, daß Fleisch eine Rolle bei der Verbreitung spielt, die Frage eingehend von diesen Gesichtspunkten durch genaueste Untersuchungen weiter studiert werden.

Prophylaxe. Die Prophylaxis des Paratyphus deckt sich im großen und ganzen mit der beim Typhus einzuschlagenden. Ein Punkt wird vielleicht besonderer Aufmerksamkeit bedürfen. Es muß nämlich mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß der Genuß rohen Fleisches und roher Milch,

der aus so vielen anderen hygienischen Gründen bedenklich ist, Paratyphusinfektion zur Folge haben kann. Aus diesem Grunde sollten die genannten Nahrungsmittel in ungekochtem Zustande vermieden werden.

Immunität.

Sichere epidemiologische Erfahrungen, inwieweit der Mensch durch das Überstehen des Paratyphus eine Immunität gegen Neuerkrankungen erwirbt, liegen bis jetzt nicht vor. Nur das ist als feststehend zu betrachten, daß Menschen, welche Paratyphus überstanden haben, nicht gegen Typhus immun sind und vice versa. Jedoch ist experimentell die Annahme begründet, daß die Paratyphusimmunität beim Menschen eine sehr langdauernde ist. Abgesehen davon, daß Rezidive bei Paratyphus nach abgelaufener Erkrankung sehr selten sind, spricht dafür auch das Auftreten der spezifischen Substanzen während des Verlaufes oder nach Ablauf der Infektion. Ein Analogieschluß vom Abdominaltyphus ist hier wohl erlaubt. Neben den Agglutininen sind Bakteriolysine im Blutserum der Rekonvaleszenten nachweisbar. Sie werden, da sie spezifisch nur auf Paratyphus wirken, zur retrospektiven Diagnose der Krankheit benutzt. Ihr Nachweis geschieht am sichersten durch den *Pfeiffer*schen Versuch. In früheren Kapiteln ist auseinandergesetzt, inwieweit diese spezifischen Schutzstoffe als Indikatoren der Immunität betrachtet werden können.

Weitere Anhaltspunkte dafür, daß beim Menschen durch Überstehen des Paratyphus eine langdauernde Immunität erzielt wird, liefern auch die Tierversuche. Es gelingt außerordentlich leicht, empfängliche Tiere durch Einverleibung von abgetöteten Kulturen oder nichttödlichen Mengen lebender Bakterien gegen das vielfache Multiplum der sichertödlichen Dosis zu immunisieren. Im Serum der Tiere treten dieselben spezifischen Substanzen als Folge der Immunisierung auf, die im Serum der Menschen nach spontaner Infektion zu finden sind. Durch systematische Vorbehandlung gelingt es leicht, bei größeren Tieren und Kaninchen eine starke Anhäufung der Agglutinine und Bakteriolysine herbeizuführen, die zur Identifizierung und Differenzierung der Paratyphusbakterien praktische Bedeutung haben.

Beziehungen des Paratyphusbazillus zum Bact. typhimurium und Enteritisbakterien.

Die Immunisierungsversuche an Tieren haben außerdem bemerkenswerte Aufschlüsse über die Beziehungen des Paratyphusbazillus zum echten Typhuserreger sowie den Bakterien der Fleischvergiftung vom Typus des Bac. enteritidis Gärtner und dem Mäusetyphusbazillus ergeben. Wenn man Meerschweinchen aktiv mit Paratyphusbazillen immunisiert, so zeigen sich dieselben nicht nur gegen die echten Paratyphusbazillen, sondern auch gegen den Bac. typhi-murium und diejenigen Stämme aus der Gruppe der Fleischvergiftungsbakterien immun, welche sich kulturell und biologisch sowie namentlich im Tierversuch wie der Paratyphusbazillus verhalten. Ganz konform mit diesen Ergebnissen gehen die mit einem hochwertig agglutinierenden Paratyphusserum erhaltenen Resultate. Ein derartiges Serum wirkt agglutinierend ein auf die Paratyphusbakterien, die Mäusetyphusbazillen und diejenigen Bakterien der Fleischvergiftung, die oben erwähnt sind. Auf Typhusbazillen besitzt das Paratyphusserum eine gewisse Agglutinationswirkung, die aber innerhalb mäßiger Grenzen schwankt. Es handelt sich hier um eine Gruppen- oder Mitagglutination, die außerhalb des Bereichs der spezifischen Wirkung der Typhus- bzw. Paratyphussera liegt, aber doch zeigt, daß sich der Typhus- und Paratyphusbazillus im System der Bakterien ziemlich nahestehen. Beide Bakterien besitzen nämlich einen Teil ihrer agglu-

tininbildenden Gruppen gemeinsam. Ganz eindeutige Resultate ergeben die Versuche mit einem spezifisch bakteriziden Serum. Ein solches Serum wird am besten hergestellt durch subkutane bzw. intraperitoneale Vorbehandlung von Kaninchen zunächst mit abgetöteten, dann mit lebenden Paratyphusbazillen. Das spezifisch bakterizide Paratyphusserum wirkt ein auf die echten Paratyphusbazillen, Mäusetyphusbazillen und die oben erwähnten Stämme der bei Fleischvergiftungen gefundenen Paratyphusbakterien. Derartige Versuche sind von *K. Kutscher* und *Meinicke* an einer großen Anzahl von Kulturen — mehr als 70 — angestellt.

Auch die Immunitätsforschungen zeigen also, daß der Paratyphus eine ätiologisch vom Typhus scharf zu trennende Krankheit darstellt. Dafür spricht die Einheitlichkeit, welche die Paratyphusstämme verschiedenster Provenienz nicht nur in ihrem kulturellen und biologischen, sondern auch im immunisatorischen Verhalten aufweisen. Das Typhusserum besitzt allerdings auf eine Anzahl von Fleischvergiftungsbakterien vom Typus Bac. enteritidis Gärtner erhebliche Agglutinationswirkung sowie entsprechende bakteriolytische Wirkung im Tierversuche. Diese Stämme sind also von schwer agglutinabeln oder „serumfesten“ Typhusstämmen allein mit den Immunitätsreaktionen nicht sicher zu trennen, wohl aber durch kulturelle Merkmale, Virulenz und Pathogenität. Zur Differenzierung von Bakterien dieser Gruppe sind daher unter Umständen alle bakteriologischen Methoden heranzuziehen.

Wenn man nach diesen Grundsätzen verfährt, kann man die Identität der Mäusetyphusbakterien mit den Paratyphusbakterien einerseits und die Verschiedenartigkeit vieler als Schweinepestbakterien beschriebenen von den Paratyphus-Mäusetyphusbakterien andrerseits nachweisen. Durch Passagen der Paratyphuskulturen durch Mäuse gelingt es, diesen Bakterien eine solche Virulenz zu verleihen, daß sie Mäuse durch Verfütterung genau so wie die im Handel vertriebenen *Löffler*schen Mäusetyphuskulturen töten. Damit ist das Beweismaterial geschlossen, daß die letzteren, die sich biologisch in keinem Punkte von den Paratyphusbakterien unterscheiden, nichts weiter sind, als durch Mäusepassagen für diese Tierart virulent gewordene Paratyphusbazillen.

Eine gesonderte Stellung nehmen bezüglich der Ätiologie und des klinischen Verlaufs diejenigen Fleischvergiftungen ein, als deren Erreger Bazillen gefunden werden, welche zwar kulturell sich völlig wie die Paratyphusbakterien verhalten, aber von Paratyphusserum nicht agglutiniert und im Tierversuch nicht beeinflußt sind. Diese Bakterien, die Enteritisbazillen vom Typus Gärtner, weisen auch durch ihre größere toxische Wirkung und durch die Unmöglichkeit, mit ihnen ein auf Paratyphusbazillen wirksames Serum herzustellen, wichtige Unterschiede von den echten Paratyphusbazillen auf, so daß es nicht angängig ist, den Bac. enteritidis Gärtner als eine „serumfeste“ Varietät des Paratyphusbazillus zu betrachten. Die Erkrankungen, hervorgerufen durch den Bac. enteritidis Gärtner (Gruppe B van Ermenghem-de Nobele), sind im Vergleich der Häufigkeit zu den von Paratyphusinfektionen allerdings sehr selten. Auch hier handelt es sich fast stets um Fleisch notgeschlachteter Tiere, durch dessen Genuß die Menschen erkrankten. Im klinischen Bilde wiegen toxische Symptome (Erbrechen) vor, im übrigen aber gleicht es dem vorigen.

---

17. VORLESUNG.

Die bazilläre Ruhr (epidemische Dysenterie).

Die Ruhr ist, wie die meisten Infektionskrankheiten, zweifellos eine sehr alte Krankheit. *Hippokrates* trennte die Darmkrankheiten wesentlich in 2 Gruppen und bezeichnete die eine mit διάῤῥοια, die andere mit δυσεντερία. Augenscheinlich umfaßte der erstere Krankheitsname die mehr mit Durchfall, der zweite die mehr mit Schmerzen einhergehenden Darmerkrankungen. Die Bezeichnung Dysenteria ist lange Zeit, ja bis in das 19. Jahrhundert hinein nur ein Sammelname gewesen für die verschiedenartigsten Darmerkrankungen, unter denen auch Typhus, Cholera, Cholera nostras, Fleischvergiftungen u. a. von den Ärzten zusammengefaßt sind. Erst die pathologisch-anatomische Forschung des 19. Jahrhunderts führte zu einer Abgrenzung des Krankheitsbildes der Dysenterie und definierte die letztere als eine mit Geschwürsbildung einhergehende Erkrankung des Dickdarms. Die epidemiologische und ätiologische Forschung bestätigte und erweiterte diese Befunde und führte zur Aufstellung der Begriffe der epidemischen und endemischen Ruhr, wobei erstere, wie wir sehen werden, der durch Bazillen hervorgerufenen, die letztere aber der durch Amöben bedingten Dysenterie entspricht. *Geschichtliches.*

Die bakteriologische Forschung, welche mit Erfolg die Ätiologie der Cholera, des Typhus und anderer infektiöser Darmerkrankungen aufgeklärt hatte, führte anfangs zu keinen befriedigenden Resultaten. Dagegen gelang es *Loesch* im Jahre 1873, Protozoen, und zwar Amöben in Ruhrgeschwüren nachzuweisen. *Koch* und *Kartulis* bestätigten diese Befunde und begründeten in Ägypten die ätiologische Bedeutung dieser Protozoen bei der dort herrschenden Ruhr.

Aber bei zahlreichen Ruhrepidemieen, welche namentlich in Ländern der gemäßigten Zone auftraten, konnten Amöben trotz eifrigster Forschung nicht gefunden werden. Es wurde deshalb sehr bald angenommen, daß die Ruhrerkrankungen möglicherweise auch durch andersartige Erreger hervorgerufen werden könnten.

Shiga gelang es im Jahre 1898, bei einer in Japan herrschenden Epidemie einen bis dahin unbekannten Bazillus aus einer größeren Anzahl von Krankheitsfällen zu züchten, den er als Erreger der Epidemie ansah. Die Beschreibung, welche er von diesem Bacillus dysenteriae gab, war allerdings eine mangelhafte (er beschrieb ihn beispielsweise als beweglich!), so daß später, als sich die Befunde von spezifischen Bazillen bei Dysenterie mehrten, arge Meinungsverschiedenheiten über die Artgleichheit dieser Bakterien auftraten. *Kruse* gebührt das Verdienst, in Deutschland zuerst bakterielle Erreger der Ruhr nachgewiesen und genau beschrieben

zu haben. Als nach diesen Befunden bei allen Ruhrepidemieen sorgfältige ätiologische Untersuchungen vorgenommen wurden, zeigte es sich nun, daß mehrfach auch Mikroorganismen als Ruhrerreger angesprochen werden mußten, welche dem *Shiga-Kruse*schen Bazillus zwar sehr nahe stehen, sich dennoch aber von ihm durch gewisse Merkmale scharf trennen lassen. Es handelt sich hier um den „Typus Flexner" des Ruhrbazillus, welcher zuerst von *Flexner* bei einer Ruhrepidemie auf den Philippinen gefunden ward und anscheinend weit verbreitet ist.

Aus diesem kurzen Überblick ergibt sich schon, daß wir zunächst zwei Arten von Ruhr streng unterscheiden müssen: die Amöbenruhr und die Ruhr mit bazillärer Ätiologie. Die Amöbenruhr, welche später in einem besonderen Kapitel beschrieben werden soll, ist hauptsächlich eine Krankheit tropischer Länder, besitzt dagegen in den Ländern der gemäßigten Zone nur geringe Ausbreitung. Sie wird auch als endemische Ruhr bezeichnet, weil sie weniger Tendenz zu epidemischer Ausbreitung zeigt, als die Ruhr bazillären Ursprungs. Letztere, vielfach auch epidemische Ruhr genannt, kommt in allen Klimaten vor und ist namentlich als Kriegsseuche und als Volksseuche gefürchtet.

Ätiologie. Die Ätiologie der Bazillenruhr ist, wie wir bereits in der Einleitung sahen, keine einheitliche. Denn es kommen als bakterielle Ruhrerreger nach unseren heutigen Kenntnissen zwei verschiedene Bakterien in Betracht, die allerdings im System einander sehr nahe stehen, dennoch sich aber durch biologische Eigenschaften scharf differenzieren lassen. Nach den Entdeckern werden diese Bakterien als „Typus Shiga-Kruse" und „Typus Flexner" des Dysenteriebazillus bezeichnet. Was die klinischen Erscheinungen, die pathologisch-anatomischen Veränderungen und auch die epidemiologischen Verhältnisse anbelangt, so existieren zwischen den hier in Rede stehenden beiden Arten der Bazillenruhr keine nennenswerten Unterschiede, es wird demnach im folgenden nur dort auf etwaige Besonderheiten eingegangen werden, wo differente Verhältnisse vorliegen.

Klinische Erscheinungen. Während die Amöbenruhr nur selten stürmische, akute Erscheinungen hervorruft, verläuft die Bazillenruhr in der Mehrzahl der Fälle als akute Infektionskrankheit. Meist bestehen vor dem Beginn der Erkrankung nur geringfügige Vorboten, welche den Symptomen eines Magendarmkatarrhes entsprechen. Allmählich steigern sich die Leibschmerzen bis zu den heftigsten Koliken, es besteht ein ausgesprochener Tenesmus, welcher die Kranken besonders quält und in immer kürzeren Zwischenräumen zur Defäkation veranlaßt. Dazu gesellt sich vielfach Erbrechen. Die Stuhlentleerungen, welche anfangs noch dünnbreiig und von fäkulentem Geruch waren, verlieren diese Eigenschaften immer mehr und mehr und bestehen schließlich aus fade, oft faulig, oft spermaartig riechendem Schleim, der mehr oder weniger mit Blut vermengt ist. Sie werden jedesmal nur in sehr geringen Mengen entleert, dafür aber um so häufiger. Wenn es erst zu Geschwürsbildung und Nekrose im Darm gekommen ist, enthält dieser Schleim auch Beimengungen von Eiter und Epithelfetzen. Der Leib ist anfangs meist etwas aufgetrieben, später eingesunken, über den Umbiegungsstellen des Dickdarms besteht in den späteren Stadien der Krankheit deutliche Druckempfindlichkeit. Infolge des überaus häufigen Stuhldranges tritt nicht selten Prolapsus ani auf. Wegen des völlig darniederliegenden Appetits und weil jede Nahrungsaufnahme von erneutem Stuhldrang gefolgt wird, lassen sich die Kranken nicht richtig ernähren

und verfallen rapide. In den schwer verlaufenden Fällen erfolgt denn der Tod meist auch infolge Inanition. Die Körperwärme ist gewöhnlich leicht gesteigert, doch kommen vielfach auch von Beginn der Krankheit an subnormale Temperaturen zur Beobachtung. Länger dauerndes hohes Fieber spricht für Komplikationen.

Im Verlaufe der Bazillenruhr treten häufig Störungen im Gebiete des Zirkulationsapparates und des Nervensystems auf. Gröbere anatomische Veränderungen lassen sich in diesen Fällen nicht auffinden, man muß daher annehmen, daß sie durch Giftwirkungen bedingt sind, welche von den in der Dickdarmschleimhaut wuchernden Ruhrbazillen ausgehen. In einzelnen Epidemieen sind nervöse Herzerkrankungen als Komplikation bei vielen Fällen gefunden. Die Störungen im Gebiete des Nervensystems bestehen meist in Para- oder Hemiplegieen, auch Lähmungen einzelner Muskelgruppen sind nicht selten. Ebenfalls als Ausdruck der Toxinämie dürften wohl die Gelenk- und Sehnenscheidenentzündungen aufzufassen sein, welche unangenehme Komplikationen der bazillären Dysenterie bilden. Stärkere Darmblutungen, Perforationsperitonitis und Leberabszesse gehören im Gegensatz zur Amöbenruhr bei der Bazillenruhr zu den größten Seltenheiten.

Wenn die akuten Krankheitsformen nicht tödlich enden oder unter geeigneter Behandlung nicht in völlige Genesung übergehen, dann entwickelt sich die chronische Ruhr. Die meist blutarm und kachektisch aussehenden Kranken fühlen sich subjektiv vielfach ganz wohl, klagen nur über zeitweise auftretende Leibschmerzen. Häufig bestehen ständig leichte Diarrhöen, mitunter jedoch wechseln Obstipation und Durchfälle ab. Wenn geformte Stühle ausgeschieden werden, so lassen sich in ihnen häufig kleine Blut- und Eiterbeimengungen finden, welche große Mengen von Dysenteriebazillen enthalten. Die chronische Ruhr kann sich über viele Jahre hinziehen und kann jederzeit durch ein Neuaufflackern des Prozesses (Rezidiv) unterbrochen werden. Wie wir später sehen werden, sind die Fälle chronischer Bazillenruhr epidemiologisch von besonderer Wichtigkeit.

Pathologisch-anatomische Veränderungen.

Die bazilläre Ruhr ist wie die Amöbenruhr in erster Linie eine lokale Dickdarmerkrankung, und zwar eine Erkrankung der Schleimhaut, speziell des Epithels das Dickdarms. Sie ist diejenige Krankheit des Dickdarms, welche der Cholera, der Epithelinfektion des Dünndarms entspricht. Pathologisch-anatomisch unterscheidet man drei Stadien des Krankheitsprozesses. Das erste ist das der katarrhalischen Entzündung, in welchem sich Hyperämie und beginnende Infiltration der Schleimhaut findet, im zweiten Stadium tritt eine Schwellung der Lymphfollikel ein und Epithelnekrose. Im dritten Stadium folgt dann Bildung von Geschwüren und diphtherischen Auflagerungen. In schweren Fällen kann das ganze Darmlumen mit den fibrinösen Belägen ausgefüllt sein. Sobald die Geschwürsbildung begonnen hat, ist den gewöhnlichen Darmbakterien Tür und Tor geöffnet. Sie dringen ein und führen Mischinfektion herbei.

Am intensivsten sind die pathologischen Veränderungen in allen Stadien auf der Höhe der Schleimhautfalten ausgesprochen, von hier aus schreiten sie in die Tiefe fort. Am stärksten sind weiterhin diejenigen Stellen des Darmes befallen, welche in erster Linie den mechanischen Insulten der Fäces ausgesetzt sind, also die Ampulla rectalis und die Umbiegungsstellen des Dickdarms und eventuell des Blinddarms. Selten greift der dysenterische Prozeß auch auf die unteren Teile des Dünn-

darms über. Die Geschwüre sind, wenn sie noch nicht konfluieren, unregelmäßig gezackt und seicht, ihr Rand ist, im Gegensatz zu den durch Amöben erzeugten, nicht unterminiert. Sie sind, ehe es zu einer größeren Flächenausdehnung kommt, quergestellt. Wenn die Geschwüre weiter in die Tiefe dringen, können sie schon von der Außenfläche des Darmes durch die starke Vaskularisation und die schwarzbläuliche Verfärbung der Serosa erkannt werden, doch kommen tiefe Geschwüre bei der Bazillenruhr seltener zur Beobachtung, als bei der Amöbendysenterie.

Bei der chronischen Form zeigt sich in älteren Fällen eine Verdickung des ganzen Dickdarms. Sein Lumen ist stellenweise verengert, an anderen Stellen erweitert, die Schleimhaut glanzlos und schiefrig verfärbt, vielfach mit kleinen Blutaustritten durchsetzt, hier und dort mit Pseudomembranen belegt. Mikroskopisch fällt das Fehlen von Epithel und Drüsen auf, sowie eine starke Bindegewebswucherung in der Muskularis und Submukosa.

Morphologie und Biologie des Ruhrbazillus.

Der Ruhrbazillus ist ein kleines, an den Ecken leicht zugespitztes Stäbchen, ungefähr von der Größe des Typhusbazillus, aber plumper als dieser. In Ausstrichpräparaten aus Kulturen fällt mitunter eine ausgesprochene Variabilität der Formen auf. Das Stäbchen färbt sich gut, wenn auch nicht in allen Exemplaren gleichmäßig, mit den gewöhnlichen Anilinfarben, namentlich Fuchsin und Methylenblau, und entfärbt sich bei Anwendung der *Gram*schen Färbemethode. Sporenbildung ist bisher nicht nachgewiesen. Der Ruhrbazillus besitzt keine Geißeln und ist daher ohne Eigenbewegung, er zeigt aber eine lebhafte Molekularbewegung, welche von Ungeübten leicht mit echter Beweglichkeit verwechselt werden kann. Er wächst gut auf den gebräuchlichen Nährböden bei leicht alkalischer Reaktion, am besten bei einer Temperatur von 36—37° C; auch bei niedrigen Temperaturen, sobald sie nur über 6° C liegen, findet eine gewisse Vermehrung statt, nicht nur bei Luftzutritt, sondern auch unter anaëroben Verhältnissen. In Gelatine tritt keine Verflüssigung ein, die Oberflächenkolonieen haben eine große Ähnlichkeit mit Typhuskolonieen, sie zeigen auch wie diese häufig gezackte Ränder und weinblattartige Struktur. Auch die Kultur auf Kartoffeln ist derjenigen des Typhusbazillus sehr ähnlich. Auf der Oberfläche der Agarplatten ist das Wachstum ein sehr zartes, so daß die Kolonieen meist leichter als die des Typhusbazillus von den Kolonieen des Bacterium coli unterschieden werden können. Kulturen auf Agar sind leicht fadenziehend. Außerordentlich charakteristisch für den Dysenteriebazillus ist ein intensiver Spermageruch, den namentlich die Agarkulturen besitzen. In Bouillon tritt eine gleichmäßige Trübung ein, wobei sich leicht ein Bodensatz bildet; Indolbildung findet in der Bouillon nicht statt. Milch wird nicht zum Gerinnen gebracht. Lackmusmolke wird durch den Dysenteriebazillus etwa in demselben Grade gerötet, wie durch den Typhusbazillus. In traubenzuckerhaltigen Nährböden bilden die Dysenteriebazillen kein Gas. Neutralrotagar wird nicht verändert. Auf Lackmus-Milchzuckeragar wächst der Ruhrbazillus nach 24stündigem Wachstum bei 37° C in tautropfenähnlichen Kolonieen von zirka 1 *mm* Durchmesser, welche die Farbe des Agars in ihrer Umgebung nicht im mindesten verändern und eine leicht milchige Trübung zeigen.

Differenzierung.

Während die bisher genannten Kulturverfahren eine Trennung des *Shiga-Kruse*schen Typus von dem *Flexner*-Typus des Ruhrbazillus nicht

ermöglichen, gelingt eine solche durch Anwendung von Lackmus-Mannit-Agar (s. Anhang!). In Stichkulturen wird das Aussehen dieses Nährbodens durch den *Shiga-Kruse*schen Bazillus nur insofern verändert, als in den tiefen Schichten der Lackmusfarbstoff reduziert und somit der Nährboden aufgehellt wird; durch den *Flexner*schen Bazillus hingegen wird die blauviolette Farbe dieses Agars nach 24 Stunden in rotviolett verwandelt und im Verlaufe weiterer 24 Stunden in ein deutliches Rot. Dieselben Unterschiede treten nach 48 Stunden auch auf oberflächlich beschickten Mannitagarplatten deutlich zutage. — Noch schneller können die beiden Typen des Dysenteriebazillus kulturell durch Einsaat in Lackmus-Mannit-Nutroselösung (s. Anhang) differenziert werden, hier sind die gleichen Farbunterschiede schon nach 24 Stunden sehr auffallend.

Was für die kulturelle Differenzierung des Typhusbazillus gesagt wurde, gilt auch hier: wir haben kein Kulturverfahren, welches für sich allein maßgebend wäre, sondern sind auf die Prüfung mehrerer Nährböden angewiesen und können auch aus dem Ausfall der einzelnen Reaktionen nur bedingte Schlüsse ziehen (vgl. Fig. 44). Denn auch hier gibt es eine große Anzahl Bakterien, welche den Ruhrbazillen sehr nahe stehen und sich kulturell ihnen in manchen Nährmedien gleich verhalten (Pseudodysenteriestämme usw.). Es muß in erster Linie die Beweglichkeit geprüft und sodann das Verhalten der verdächtigen Kultur in Bouillon (Fehlen der Indolbildung), Lackmusmolke, Neutralrotagar und vor allem den erwähnten Mannitnährböden untersucht werden. Auf diese Weise wird sich der bei weitem größte Teil der ruhrähnlichen Bakterien von den echten Dysenteriebazillen ohne weiteres trennen lassen. Wir besitzen aber auch hier wieder in den Immunitätsreaktionen sichere Unterscheidungsmerkmale und müssen die spezifische Agglutinationsreaktion stets als Schlußstein der Diagnose heranziehen.

Man muß allerdings zwei verschiedene hochwertige Sera zur Verfügung haben: 1. ein Serum, welches durch Immunisierung mit einem *Shiga*-Stamm und 2. ein solches, welches durch Immunisierung mit einem *Flexner*-Stamm gewonnen wurde. Diese Sera werden am zweckmäßigsten an Ziegen oder Hammeln durch intravenöse Vorbehandlung mit steigenden Dosen abgetöteter Bakterienkultur hergestellt. Kaninchen eignen sich nicht zur Gewinnung von Ruhrserum, weil sie gegen die Giftstoffe der Dysenteriebazillen allzu empfindlich sind und meist eingehen, bevor ihr Serum höhere Agglutinationswerte erreicht hat. Auch bei größeren Tieren gelingt die Erzielung guter Sera nicht mit einer derartigen Regelmäßigkeit, wie beispielsweise bei der Vorbehandlung mit Typhus- oder Cholerabazillen; es spielen hier individuelle Eigentümlichkeiten der einzelnen Tiere oft eine bedeutsame Rolle. Man muß über die Wirkungsweise der zu benutzenden Sera genau orientiert sein, denn es kommen häufig nicht unerhebliche Gruppenwirkungen gegenüber dem nicht homologen Typus des Ruhrbazillus vor. Ein *Shiga*-Serum vom Titer 1 : 1000 beeinflußt meist *Flexner*-Stämme bis 1 : 100, ein *Flexner*-Serum von demselben Titer agglutiniert *Shiga*-identische Kulturen oft sogar bis 1 : 200. Es kommt also hier besonders auf die Austitrierung bis zu den Grenzwerten der beiden Serumpräparate an.

Die Dysenteriebazillen sind nicht sehr widerstandsfähig gegen äußere Einflüsse. Im angetrockneten Zustande gehen sie nach 8—10 Tagen *Resistenz.*

zugrunde, in feuchtem Zustande dagegen können sie sich bis zu mehreren Monaten lebensfähig erhalten. In Substraten mit saurer Reaktion sterben sie ziemlich bald ab. 0·5%ige Phenollösung tötet die Bazillen in 6 Stunden, 1%ige in 30 Minuten, 3%ige in 1—2 Minuten ab. Sublimatlösung (1:2000) tötet die Bazillen sofort. Direktes Sonnenlicht zerstört sie in 30 Minuten. Bei Erwärmung auf 58° C werden die Ruhrbazillen in 1 Stunde abgetötet, gegen Kälte sind sie ziemlich widerstandsfähig; sie können in eingefrorenem Zustande bis zu mehreren Monaten sich lebensfähig erhalten.

Tierpathogenität. Es ist bisher nicht gelungen, bei Tieren durch Verfütterung von Reinkulturen der Dysenteriebazillen eine dysenterische Erkrankung und die für den Dysenterieprozeß charakteristischen Veränderungen im Darm hervorzurufen. Dagegen entfalten die Dysenteriebazillen bei intravenöser, intraperitonealer oder subkutaner Einverleibung lebender oder abgetöteter Kultur ausgesprochene pathogene Eigenschaften, die hauptsächlich in einer intensiven Giftwirkung zutage treten. Bei Meerschweinchen von 300 *g* Gewicht genügen ½—1 *mg* abgetöteter Agarkulturmasse, um sie zu töten; bei Kaninchen ist die Dosis letalis, auf das Körpergewicht berechnet, annähernd gleich groß. Die Dysenteriebazillen vermehren sich im Körper der Versuchstiere, wenn sie nicht in ganz erheblichen Mengen eingeführt werden, im allgemeinen nicht oder nur wenig, sondern gehen verhältnismäßig schnell zugrunde. Nur wenn sehr große Kulturmengen injiziert wurden und der Tod der Tiere schnell erfolgt, lassen sich Ruhrbazillen im Herzblut und in den inneren Organen nachweisen. Bei dem Zerfall der Ruhrbazillen werden außerordentlich stark wirkende Gifte frei, welche in den Bakterienleibern selbst enthalten sind. Die Vergiftungserscheinungen lassen sich am augenfälligsten bei Kaninchen zeigen. Die Tiere zeigen als Wirkung der Dysenterietoxine Lähmungen, Durchfälle und einen ziemlich jähen Temperatursturz. Der Tod erfolgt entweder akut als Herztod oder nach längerer Zeit infolge von Abmagerung, die wieder eine Folge der schweren Vergiftung des ganzen Körpers mit dem Ruhrgift ist. Bei den Tieren, welche der Wirkung der Giftstoffe bald erliegen, finden sich blutig-seröse Exsudate und Hyperämie der serösen Häute, sehr häufig auch ausgedehnte Blutungen in der Serosa des Darms, im übrigen aber wenig pathologisch-anatomische Veränderungen. Bei den nach längerem Krankheitsverlauf gestorbenen Tieren fehlt es selten an parenchymatösen Degenerationen der inneren Organe. Auch große Tiere, wie Esel und Pferde sind gegen die Giftwirkung der Dysenteriebazillen sehr empfindlich, ebenso der Mensch, bei welchem die Injektion kleiner Mengen, z. B. 1—2 *mg*, abgetöteter Kulturmasse ziemlich starkes Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen hervorruft. An der Injektionsstelle tritt eine mehr oder weniger starke Entzündung und Anschwellung auf.

Diagnose. Für die bakteriologische Diagnose kommen beim Kranken nur die Fäces, bei Leichen der Darminhalt beziehungsweise Stücke der Darmwand in Frage. Denn die Dysenteriebazillen finden sich nicht im Blut der Kranken und infolgedessen auch nicht in den inneren Organen. In allen Fällen empfiehlt es sich, von dem Untersuchungsmaterial zunächst ein mit verdünntem Karbolfuchsin gefärbtes Deckglaspräparat herzustellen. Zur Anfertigung dieses Präparates benutzt man, wenn möglich, Schleimflöckchen. In frischen und akuten Fällen von Dysen-

terie findet man häufig anscheinend in Reinkultur kurze Stäbchen, die zum großen Teil in Eiterkörperchen eingeschlossen liegen. Es läßt sich allein durch das mikroskopische Präparat indessen nie mit Sicherheit die Diagnose Ruhr stellen. Unter allen Umständen muß das Züchtungsverfahren angewandt werden. Ein Anreicherungsverfahren, ein Analogon des Peptonanreicherungsverfahrens der Choleravibrionen, besitzen wir bis jetzt nicht. Zur Züchtung fischt man sich eine Schleimflocke aus den Fäces beziehungsweise aus dem Darminhalt, wäscht dieselbe in sterilem Wasser und benutzt sie zur Aussaat auf Gelatineplatten, gewöhnlichen Agarplatten, Lackmusmilchzuckeragarplatten und Lackmusmannitagarplatten, welche in der üblichen Art serienweise beschickt werden. Über die Identifizierung der gewonnenen Reinkulturen ist bereits gesprochen worden.

Immunität. Ob beim Menschen eine natürliche Immunität existiert, entzieht sich naturgemäß der experimentellen Forschung; doch dürfen wir nach Analogie mit anderen akuten und chronischen Darmerkrankungen annehmen, daß es auch bei der Spezies Mensch hoch empfängliche und wenig empfängliche Individuen gibt. Erworben werden kann die Immunität durch Überstehen der Krankheit. Wenn Menschen mehrmals innerhalb einiger Jahre an typischen Ruhranfällen mit massenhafter Ausscheidung von Ruhrbazillen erkranken, so sind diese Fälle als infolge von Diätfehlern, Erkältung usw. entstandene Exacerbationen einer mehr chronischen Ruhrinfektion aufzufassen und sprechen nicht gegen die Möglichkeit und das Vorkommen einer kompletten Immunität nach Überstehen der Krankheit. Daß die Ruhr zu denjenigen Erkrankungen gehört, welche nach einmaligem Überstehen im allgemeinen eine recht gute Immunität hinterlassen, dafür sprechen auch die Versuche an Tieren und Menschen mit Reinkulturen der Dysenteriebazillen. Es gelingt, die verschiedensten Tiere durch Einverleibung steigender Mengen von Dysenteriekultur gegen höhere Dosen, die das vielfache Multiplum der einfach tödlichen Dosis betragen können, zu immunisieren. Ob es sich hierbei im Organismus der Versuchstiere nur um die Bildung von spezifisch bakteriziden Körpern oder zugleich um eine solche von antitoxischen Stoffen handelt, ist noch nicht sicher erwiesen.

Immunserum. Die Frage, inwieweit hochwertiges Immunserum imstande ist, bei der Dysenteriebehandlung etwas zu leisten, ist noch nicht völlig abgeschlossen. Immerhin scheint eine günstige Beeinflussung der Mortalität und eine Abkürzung des Krankheitsverlaufes durch die Anwendung spezifischen Serums erreichbar zu sein. Auch dürfte die Heranziehung des Serums für Zwecke der passiven Immunisierung von Infektionsbedrohten auf kürzere Zeit praktisch durchaus gerechtfertigt und empfehlenswert sein. Voraussetzung hier ist allerdings die Benutzung eines hochwertigen Serums, dessen Wirkungswert durch biologische Titrierung im Meerschweinchenversuch genau festgestellt sein muß. Neben den spezifisch bakteriziden und etwaigen antitoxischen Stoffen treten im Serum der ruhrimmunisierten Tiere auch Agglutinine auf. Dieselben werden zur Differenzierung der Ruhrbakterien von den ruhrähnlichen Bakterien, wie oben erwähnt, benutzt. Im Serum Ruhrkranker sind spezifische Agglutinine gleichfalls nachgewiesen und mit Erfolg zur Diagnose und nachträglichen Erkennung der Krankheit empfohlen und benutzt worden. Zur Differenzierung der Ruhrbakterien von den ruhrähnlichen eignet sich indessen das Serum von ruhrkranken oder -rekonvaleszenten Menschen

nicht, weil der Gehalt derartigen Serums an Agglutininen im allgemeinen ein zu geringer ist und weil deshalb störende Gruppenagglutinationen bei seiner Anwendung leicht zu Trugschlüssen führen können.

Epidemiologie. Wenngleich Erkrankungen an Bazillenruhr in den europäischen Kulturstaaten bei weitem nicht so häufig vorkommen wie Typhuserkrankungen, so muß man sich doch darüber klar sein, daß die Ruhrbazillen auch bei uns weit verbreitet sind. Wir haben in Deutschland in den letzten Jahren verschiedene Epidemieen auftreten sehen, und zwar sowohl solche, in denen Bazillen des *Shiga-Kruse*schen Typus, als auch solche, in welchen Bakterien des *Flexner*-Typus die Erreger waren. Die letztgenannten Mikroorganismen hat man auch in neuerer Zeit mehrfach aus gruppenweise zusammengehörigen Fällen von Enteritis follicularis bei Kindern gezüchtet, so daß wir es bei diesen Erkrankungen möglicherweise häufiger, als man denkt, mit echter Ruhr zu tun haben. Genauere Aufschlüsse darüber werden systematische Untersuchungen zu erbringen haben. Die Morbidität und Mortalität bei den einzelnen Ruhrepidemieen schwankt in weiten Grenzen. Es spielt hier, abgesehen von dem jeweiligen Virulenzgrad der Erreger, offenbar die individuelle Disposition eine nicht unbedeutende Rolle. In erster Linie erkranken meist körperlich schwächliche und schlecht genährte Menschen, Kinder, Greise usw.

Bei allen epidemiologischen Betrachtungen über die Ruhr ist daran festzuhalten, daß der ruhrkranke Mensch im Vordergrund des Interesses steht. Als ruhrkrank im epidemiologischen Sinne sind allerdings nicht nur alle diejenigen zu betrachten, welche klinische Symptome der Ruhr aufweisen, sondern auch solche Menschen, welche, ohne Krankheitszeichen aufzuweisen, Ruhrbazillen mit ihren Entleerungen ausscheiden. Es kommen hier in Frage gesunde Menschen aus der Umgebung Ruhrkranker („Bazillenträger") und ferner Ruhrrekonvaleszenten bzw. an chronischer Ruhr Leidende. Noch lange Zeit nach Überstehen des eigentlichen Ruhranfalls können bei diesen „Dauerausscheidern" Ruhrbakterien in den Fäces nachweisbar sein. Wir haben hier also die gleichen Verhältnisse wie bei der Cholera und beim Typhus. Auch die Verbreitung der Ruhrerreger erfolgt in derselben Weise wie bei der letztgenannten Krankheit und es kann daher auf die Ausführungen über die Epidemiologie des Abdominaltyphus verwiesen werden. Der Harn der Kranken kommt indessen bei Ruhr als Infektionsquelle nicht in Betracht, weil die Ruhrerreger im Gegensatz zu den Typhusbazillen nicht in das Blut übergehen, wie wir oben sahen. Die Übertragung des Infektionsstoffes vom kranken oder infizierten Menschen auf Gesunde kann direkt durch Kontaktinfektion und indirekt durch Vermittlung infizierter Nahrungsmittel oder Gebrauchsgegenstände erfolgen. Eine große Gefahr bieten die Bazillenträger, welche sich gesund fühlen und nur durch bakteriologische Untersuchung als infiziert erkannt werden können.

Wenngleich Wasserinfektionen bei der Verbreitung der Ruhr erfahrungsgemäß nicht eine so wichtige Rolle spielen, wie bei der Verbreitung der Cholera und des Typhus, fehlt es doch nicht an Beispielen, wo die Ruhr von zentralen Wasserversorgungsstellen, namentlich von Brunnen aus im Bereich des Wasserversorgungsbezirks verbreitet worden ist. Eine wesentlich größere Bedeutung kommt jedenfalls den Kontaktinfektionen zu. Diese Tatsache läßt es auch erklärlich erscheinen, daß die sanitären Zustände, die Reinlichkeit und die sozialen Verhält-

nisse, unter denen eine Bevölkerung lebt, nicht ohne Einfluß auf die Ausdehnung von Ruhrepidemieen sind. Die Ruhr befällt mit Vorliebe die ärmeren Bevölkerungsschichten und Menschenmassen, die unter schlechten hygienischen Verhältnissen eng zusammenleben müssen, wie Truppen in Feldlagern usw. Wie die Darmkrankheiten überhaupt, pflegen sich die Ruhrerkrankungen im Spätsommer und Herbst zu häufen.

Bekämpfung.

Für die Bekämpfung der Ruhr kommen dieselben Grundsätze in Frage, die schon bei der Bekämpfung des Typhus erörtert worden sind. Es kommt sehr viel darauf an, die ersten Ruhrfälle einer Epidemie möglichst frühzeitig zu erkennen und als Quellen neuer Infektionen unschädlich zu machen. Auf jede nur mögliche Weise muß verhindert werden, daß Ausscheidungen Ruhrkranker, in denen die Krankheitserreger enthalten sind, in der Außenwelt verbreitet werden und in den Verdauungskanal gesunder Menschen gelangen. Um dies zu erreichen, muß eine möglichst strenge Desinfektion von allen Dejekten, in denen man Ruhrbazillen nachweisen oder vermuten kann, vorgenommen werden. Die Durchführung bakteriologischer Untersuchungen in besonders dazu eingerichteten Laboratorien wird die Auffindung etwaiger Bazillenträger ermöglichen. Daneben ist die amtliche Meldepflicht für alle Ruhr- und ruhrverdächtigen Erkrankungen anzuordnen, damit die Behörden auf die einzelnen Krankheitsherde aufmerksam werden. In Städten, in welchen Schwemmkanalisation besteht und zugleich eine einwandfreie Wasserversorgung gegeben ist, da werden diese Maßnahmen häufig zur Unterdrückung der Seuche genügen. Wo indessen die Beseitigung der Fäkalien auf weniger rationelle Weise geschieht und, wie in kleinen Städten und in Dörfern, vielfach Gelegenheit gegeben ist, daß die Fäces wieder Infektionsquellen werden, indem sie direkt auf gesunde Menschen oder auf Nahrungsmittel, in Flußläufe, Brunnen usw. übertragen werden, dort muß außerdem auf eine Besserung der allgemeinen sanitären Verhältnisse, besonders die Anlage einer einwandfreien Trinkwasserversorgung und eine rationelle Beseitigung der Fäkalien hingewirkt werden.

Bei geeigneter Kombination der speziell gegen den Infektionserreger gerichteten sowie der auf die Besserung allgemein-hygienischer Zustände gerichteten Maßnahmen wird es mehr und mehr gelingen, die Ruhr zu beschränken.

Schutzimpfung.

Die Schutzimpfung gegen Ruhr in Form der aktiven Immunisierung mit abgetöteten Ruhrbakterien ist bisher noch nicht durchgeführt worden. Für den Kriegsfall würde es von besonderem Werte sein, eine aktive Immunisierung analog der Typhus- und Choleraschutzimpfung zu besitzen; denn wie Typhus und Cholera kann auch die Ruhr unter Umständen als Kriegsseuche schwere Opfer fordern. Die außerordentlich hohe Giftigkeit der Ruhrbakterien ist allerdings der Einverleibung genügender Mengen von Bakterien sehr hinderlich, so daß vorläufig keine große Aussicht für eine wirksame Schutzimpfung vorhanden ist.

---

18. VORLESUNG.

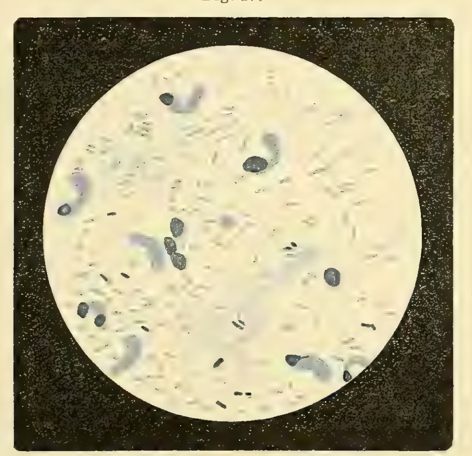
Über Bacterium coli commune und die Darmbakterien.

Wir haben in den vorigen Kapiteln wiederholt das Bacterium coli commune erwähnt und müssen uns der Vollständigkeit halber und weil dasselbe verschiedentlich als Erreger krankhafter Prozesse bei Menschen und Tieren angesprochen worden ist, auch mit der Morphologie und Biologie, sowie mit den pathogenen Eigenschaften dieses Mikroorganismus beschäftigen. Es soll dies aber nicht mit der Ausführlichkeit geschehen, welche der Besprechung der pathogenen Mikroorganismen im engeren Sinne, der Erreger der Seuchen und spezifischen Infektionskrankheiten, naturgemäß gewidmet werden mußte. Denn das Bacterium coli commune ist ein Saprophyt, der in jedem Darmkanal, selbst schon im Darm der Säuglinge, vegetiert, und dessen Bedeutung als Krankheitserreger eine verhältnismäßig sehr geringe ist.

Morphologie des Bacterium coli. Das Bacterium coli ist kein so einheitlicher Typus wie beispielsweise der Typhusbazillus oder der Choleravibrio, sondern repräsentiert eine große Zahl von Varietäten einer Bakterienspezies, die sowohl in morphologischer wie in biologischer Beziehung nicht unerhebliche Differenzen aufweisen. Von einigen Autoren sind allerdings Bakterienarten mit ganz differenten morphologischen und biologischen Eigenschaften der Species Bact. coli eingereiht, nur deshalb, weil sie im Darm der Menschen vorkommen und gewisse Eigenschaften des Bact. coli besitzen. Von ihnen soll hier nicht die Rede sein. Die konstantesten Artmerkmale weist das im Darm der an der Mutterbrust genährten Säuglinge vorkommende Bacterium coli auf. Die Länge des meist plumpen, geraden, an den Ecken abgerundeten Stäbchens schwankt zwischen 1 und 5 μ, die Breite zwischen 0·4 und 0·7 μ. Unter minder günstigen Ernährungsbedingungen wird Fadenbildung beobachtet, ebenso das Auftreten von Polkörnern. Sporenbildung fehlt, auch eine ausgesprochene Kapselbildung kommt den gewöhnlichen Coliarten nicht zu. Das Bacterium coli besitzt eine größere Anzahl von Geißeln, die peritrich angeordnet und kürzer und zarter sind, als diejenigen des Typhusbazillus. Die Beweglichkeit ist bei den einzelnen Stämmen eine verschiedene. Wenn auch der typische Colibazillus meist nur sehr träge beweglich ist, so gibt es doch andrerseits auch Stämme, welchen eine lebhafte Eigenbewegung zukommt.

Das Bact. coli commune wächst üppig auf allen gebräuchlichen Nährböden, und zwar sowohl unter aëroben, als auch unter anaëroben Bedingungen. Auf Gelatine ist das Wachstum je nach der Zusammensetzung derselben und dem Stammcharakter des Bazillus sehr verschieden. Die Oberflächenkolonieen erscheinen bei durchfallendem Lichte meist irisierend. Sie haben entweder Weinblattform, unterscheiden sich von denen des Typhusbazillus dann aber durch ihre gröbere Struktur, größere Dicke und Feuchtigkeit, oder sie erscheinen, wie die in der Tiefe liegenden Kolonieen, opak und scharf umschrieben rund. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Auf der Agaroberfläche ähneln die Kulturen denen des Typhusbazillus, sie sind meist, aber nicht immer dicker und größer, als die letzteren. Auf der Kartoffel bildet sich ein dicker, saftiger Überzug, der anfangs farblos, später gelblich, „erbsenpüreefarbig", dann gelbbraun ist. Milch wird bei Züchtung im Brutschrank meist schon nach 24 Stunden zur Gerinnung gebracht. Lackmusmolke Biologie.

Fig. 47.



Ausstrichpräparat aus Harnsediment bei Bact. coli-Cystitis.

wird stark gerötet. In Bouillon- und Peptonlösung tritt eine starke gleichmäßige Trübung und Indolbildung ein, bei längerem Wachstum kommt es meist zur Bildung eines Oberflächenhäutchens. In traubenzuckerhaltigen Nährböden erfolgt starke Gasbildung. Auf Lackmusmilchzuckeragar wächst das Bact. coli sehr charakteristisch: die Kolonieen, die meist größer und üppiger sind, als diejenigen des Typhusbazillus, zersetzen den Milchzucker unter Säurebildung und erscheinen daher burgunder- oder himbeerrot auf blauem Grunde (s. Fig. 43). Die gebildete Säure diffundiert allmählich in den Nährboden und färbt diesen auch in der Umgebung der Kolonieen rot. Platten, auf welchen die Colikolonieen sehr dicht stehen, erscheinen daher im ganzen rot (s. Fig. 42).

Im Neutralrotagar tritt starke Gasbildung ein, zudem nimmt derselbe schon im Verlaufe der ersten 24 Stunden eine fluoreszierende Farbe an (s. Fig. 44).

Das Bacterium coli ist gegen alle äußeren Einflüsse viel widerstandsfähiger, als der Typhusbazillus. Es hält sich, da es in bezug auf Resistenz.

seine Nährsubstrate äußerst anspruchslos ist, lange Zeit in der Außenwelt und wird überall gefunden, wo menschliche oder tierische Dejekte verbreitet werden. So ist es z. B. regelmäßig in der Erde gedüngter Felder nachweisbar. Wenn Colibakterien in größerer Zahl in einem Trinkwasser gefunden werden, so ist damit eine Verunreinigung erwiesen, die auf das Eindringen von Fäkalien hinweist. Der Befund von Bacterium coli ist keine Seltenheit im Wasser schlecht gedeckter Brunnen, welche Zuflüsse aus nahe gelegenen Düngerhaufen nicht ausschließen. Im Gegensatz zum Typhusbazillus hält sich das Bact. coli außerordentlich lange im Wasser, so daß der Nachweis dieses Mikroben keineswegs beweist, daß ein Brunnen oder Flußlauf kürzlich mit Fäkalien verunreinigt war.

Tierpathogenität.

Auf das Verhalten der Colibakterien im Tierversuch wollen wir nicht ausführlicher eingehen. Denn einerseits bestehen zwischen den einzelnen Varietäten in dieser Beziehung die größten Unterschiede und andrerseits sind die Wirkungen nicht besonders charakteristisch. Meerschweinchen kann man durch die Einverleibung von $^1/_{10}$—$^1/_5$ Öse von Coliagarkultur töten. Es kommt zu einer Vermehrung der eingespritzten Bakterien, denen die Tiere unter den Erscheinungen der Peritonitis und Sinken der Körpertemperatur infolge Wirkung der in den Bazillenleibern enthaltenen Gifte erliegen. Nicht alle Colistämme haben die gleiche Virulenz für Meerschweinchen, es gibt auch völlig avirulente Kulturen. Bei Einverleibung genügend großer Mengen von Bakterien in die Gewebe gelingt es fast bei allen Tieren infektiöse Prozesse, sei es lokaler Natur oder Allgemeininfektionen, hervorzurufen.

Uns soll hier nunmehr die Bedeutung des Bacterium coli für den gesunden und kranken Menschen und seine pathogene Wirkung interessieren.

Physiologische Bedeutung.

Im Darmkanal des gesunden Menschen spielen die Coliarten jedenfalls eine bedeutende Rolle. Durch ihre antagonistischen Wirkungen gegenüber den Fäulnisbakterien müssen sie als die wichtigsten Schutzmittel zur Einschränkung der Darmfäulnis gelten. Weiterhin beteiligen sie sich zweifellos an dem Abbau der im Darm vorhandenen Nahrungsreste *(Schloßmann),* denn sie vermögen Kohlehydrate und Eiweiß zu zersetzen. Auch auf diese physiologischen Wirkungen können wir hier nicht näher eingehen.

Beziehungen zu Krankheitszuständen des Menschen.

Die Beziehungen des Bacterium coli zu Krankheitszuständen des Menschen sind erst seit etwa 12 Jahren näher erforscht worden. In den Kinderjahren der Bakteriologie gab es kaum eine Krankheit, bei welcher nicht Colibakterien gefunden und auch als Erreger angesprochen worden wären. Die Mehrzahl der diesbezüglichen Angaben hat allerdings der Kritik nicht lange standgehalten, namentlich mußten und müssen die an Leichenmaterial erhobenen Befunde mit größter Skepsis verwertet werden, weil wir wissen, daß post mortem, ja sogar schon während der Agone eine Einwanderung des Bacterium coli in das Blut und die Körperorgane stattfindet. Größere Klarheit konnte hier die Serumdiagnostik bringen, indem die Agglutinationskraft des Patientenserums gegenüber den mutmaßlichen Erregern geprüft wurde. Auch die Serumreaktion führt hier aber, wie die neueren Untersuchungen ergeben haben, sehr häufig zu Trugschlüssen, wenn nicht nach äußerst strengen Prinzipien und unter Heranziehung der unerläßlichen Kontrollproben ge-

arbeitet wird, denn die einzelnen Varietäten und Stämme der grossen Coligruppe verhalten sich gegenüber der Wirkung normaler und spezifischer Serumproben so äußerst verschieden, daß wir über diese Beziehungen bisher keinerlei bindende Gesetze aufstellen können. Vor allem ist ein negativer Ausfall der Agglutinationsprobe nicht beweisend für eine ursächliche Rolle des Bacterium coli bei einem Krankheitsprozeß. Der Rezeptorenapparat des Bacterium coli ist ein außerordentlich verschiedener. Ein mit einem Stamm *A* des Bacterium coli hergestelltes Serum hat Agglutinationswirkung auf *A* und vielleicht auf einen Stamm *G* und *H*, nicht aber auf *B, C, D, E, F,* selbst wenn alle Stämme aus einem und demselben Darm isoliert sind.

Endogene und exogene Coliinfektionen.

An dem Vorkommen von echten Colibazillosen, d. h. Krankheitsprozessen, welche durch Infektion mit Colibakterien bedingt sind, ist jedoch nicht zu zweifeln. Ob es sich allerdings bei diesen als Krankheitserreger in Betracht kommenden Colistämmen um bestimmte Arten der großen Gruppe handelt, können wir nicht entscheiden, weil eine genauere Differenzierung weder mit Hilfe des Tierversuchs, noch durch die Immunitätsreaktionen in der Weise gelingt, wie bei anderen Krankheitserregern. Je nachdem es sich in den Erregern der einzelnen Krankheitsfälle um Colistämme handelt, die bereits früher als Saprophyten in dem erkrankten Organismus vegetierten und infolge irgendwelcher besonderen Umstände nun plötzlich pathogene Eigenschaften entfalteten, oder ob wir es mit Bakterien zu tun haben, welche neu von außen eingedrungen sind — es wird sich dies allerdings nicht immer feststellen lassen —, unterscheidet man zwischen endogenen und exogenen Coliinfektionen. Uns interessieren hier in erster Linie die endogenen Colibazillosen.

Die Möglichkeit, daß die Colibakterien ihren gewöhnlichen Aufenthaltsort, den Darmtraktus, verlassen und sich in anderen Höhlen bzw. Organen des Körpers ansiedeln, kann dadurch gegeben sein, daß durch irgendwelche Umstände die Widerstandsfähigkeit des Organismus herabgesetzt ist. Solange die natürlichen Schutzmittel des Körpers ungeschwächt sind, solange namentlich die Epitheldecke des Darmes unversehrt ist und die den Körpergeweben innewohnenden normalen, bakteriziden Kräfte nicht geschädigt sind, wird dies selten eintreten.

Bacterium coli als Mischinfektionserreger.

Wir sahen schon, daß postmortal und in der Agone die Colibazillen des Darms in das Blut und die inneren Organe übertreten. Ebenso ist ein Eindringen derselben in den Körper möglich im Verlaufe von akuten Darmkrankheiten, z. B. bei Cholera und Typhus, wenn die Darmwand stellenweise ihres Epithels entkleidet und auch sonst krankhaft verändert ist.

Wir finden bei diesen Krankheiten sekundäre Coliinvasionen gar nicht selten. Aber es bedarf nicht immer einer Epithelläsion, bei chronischen erschöpfenden Krankheiten kann, auch ohne daß es zu ausgesprochenen Darmerkrankungen kommt, die Widerstandsfähigkeit des Organismus so herabgesetzt werden, daß durch Bakterien, die sonst unschädlich in dem kranken Körper vegetierten, Autoinfektionen entstehen. Eine besonders hohe Virulenz brauchen übrigens jene Colistämme gar nicht immer zu haben, es ist vielfach festgestellt worden, daß die Pathogenität der als Erreger von Krankheitszuständen anzusehenden Colibazillen im Tierversuch keineswegs eine hohe war. Wenn man nun

auch gerade hier bei der Verwertung der Tierversuchsergebnisse für die Pathologie des Menschen besonders vorsichtig sein muß, so liegt doch keinerlei Veranlassung vor, eine besondere Virulenzsteigerung der krankheitserregenden Colibakterien anzunehmen. Eine weit größere Rolle spielt jedenfalls das Verhalten des Körpers gegenüber den eindringenden Mikroorganismen. Die Colibazillosen verlaufen ja im algemeinen — wenn es auch schwere und tödlich endende Fälle gibt — auch nicht unter so stürmischen Erscheinungen, wie wir dies bei hochvirulenten Infektionserregern sonst zu sehen pflegen, sondern bedingen meist langdauernde, mehr subakute typhusähnliche Krankheitszustände, deren Allgemeinsymptome sich durch die schädigende Einwirkung ihrer Stoffwechselprodukte und der beim Zerfall freiwerdenden giftigen Leibessubstanz vollauf erklären lassen.

Die Colibakterien siedeln sich, wenn sie mit dem Blute verschleppt werden, vorzugsweise in solchen Höhlen oder Organen des Körpers an, die ihnen für ihre Weiterentwicklung besonders günstige Bedingungen bieten, d. h. deren Säfte und Sekrete für sie nicht bakterizid wirken. Sie rufen hier Entzündungen hervor.

Infektionen der Harnwege.

Wenn wir zunächst die Coliinfektionen der Harnwege besprechen, so ist die Colicystitis wohl die häufigste der hier in Rede stehenden Infekte. Sie ist allerdings nur selten auf Autoinfektion, also auf endogene Entstehung zurückzuführen, sondern die Erreger werden in der bei weitem größten Mehrzahl der Fälle von außen durch die Urethra, an deren Mündung sie auch beim Gesunden fast regelmäßig anzutreffen sind, eingeführt. Hierher gehören die Blasenentzündungen, welche sich an Katheterismus anschließen. Das häufige Vorkommen der Colicystitis beim weiblichen Geschlecht läßt sich dadurch leicht erklären, daß die weibliche Harnröhrenmündung wegen der größeren Nähe zum After leichter mit Colibakterien in Berührung kommt und zudem infolge ihrer Kürze leichter von ihnen durchwandert wird, als die männliche.

In den Anfangsstadien verläuft die Erkrankung fast symptomlos, erst wenn es zu einer stärkeren Vermehrung und Wucherung der Bakterien auf der Blasenschleimhaut gekommen ist, stellen sich Harndrang, Schmerzen in der Blasengegend und leichte Fieberbewegungen ein. Diese Zustände können sich monatelang hinziehen, ohne daß es zu einer weiteren Verbreitung der Erreger kommt. Nicht selten dehnt sich die Erkrankung aber aufwärts durch die Harnleiter bis in das Nierenbecken aus, und wenn die Colibazillen von dort durch die Harnkanälchen in die Niere eindringen, dann entsteht das Krankheitsbild der suppurativen Nephritis.

Übrigens können Infektionen der Harnwege auch auf dem umgekehrten Wege entstehen, wenn Colibakterien von der Blutbahn aus durch die Niere ausgeschieden werden. Es würde sich dann an die Nephritis deszendierend eine Erkrankung des Nierenbeckens und weiter eine Cystitis anschließen können. Schließlich ist noch eine dritte Möglichkeit für die Entstehung einer Colicystitis gegeben, nämlich die Einwanderung der Erreger direkt von den der Blase anliegenden Dickdarmteilen aus durch die Darm- und Blasenwand. Die sich nicht selten an Mastdarmoperationen und an entzündliche Darmkatarrhe und Mastdarm-Scheidenfisteln anschließenden Blasenentzündungen werden vielfach auf diese Weise zu erklären sein.

Bacterium coli in den Gallenwegen.

Abgesehen von den Harnwegen wird das Bacterium coli commune als Entzündungserreger wohl am häufigsten in den Gallenwegen getroffen. Während unter normalen Verhältnissen der Inhalt der Gallenblase, hauptsächlich wohl wegen der zum Darme hinführenden Strömung, meist steril befunden wird, dringen, wie auch experimentell nachgewiesen ist, bei Gallenstauung leicht Bakterien des Darmkanals, in erster Linie Colibazillen, in die Gallenblase vor. Es kommt hier anscheinend häufiger, als man früher annahm, zu einer länger dauernden Ansiedlung dieser Mikroorganismen, die ja in der Galle einen guten Nährboden finden, und infolgedessen zu einem Katarrh. Die Bedeutung der Colibakterien für die Entstehung der Gallenblasenkrankheiten wird in letzter Zeit immer mehr gewürdigt, man nimmt heute allgemein an, daß der zur Steinbildung führende Katarrh der Gallenblasenschleimhaut in erster Linie durch die Invasion von Colibazillen bedingt ist. Auch die sich an Gallenblasenaffektionen vielfach anschließenden Fälle von Ikterus sind wohl in ihrer Mehrzahl auf Coliinfektionen zurückzuführen. Wir haben bereits bei der Besprechung des Abdominaltyphus darauf hingewiesen, daß der positive Ausfall der *Gruber-Widal*schen Reaktion bei Ikterischen wahrscheinlich vielfach durch das Bestehen von Colibazillosen zu erklären ist.

Bacterium coli bei Peritonitis.

Weiterhin ist das Bacterium coli nicht selten die Ursache für die Entstehung der Peritonitis suppurativa. Bei Bauchfellentzündungen, welche sich an Darmperforationen anschließen, wird es regelmäßig in dem krankhaft veränderten Exsudat gefunden, wenn auch meist mit anderen Bakterien vermischt, aber auch in solchen Fällen, die — ohne daß eine Darmperforation vorliegt — im Gefolge der mannigfachsten Erkrankungen der Unterleibsorgane, in erster Linie der Därme auftreten, ist es häufig als der Erreger der Entzündung anzusehen. Es dringt hier offenbar infolge lokaler Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit, z. B. bei eingeklemmten Hernien, durch die Darmwand hindurch und bewirkt je nach den vorliegenden Verhältnissen entweder akute oder mehr chronische, diffuse oder zirkumskripte Entzündungsherde. Auch bei Tieren lassen sich experimentell durch Reinkulturen von Colibakterien diese Krankheitszustände erzeugen.

Bacterium coli bei Eiterung und Septikämie.

Daß das Bacterium coli auch selbständig Eiterungen erregen kann, ist nicht zu bezweifeln. Namentlich sind es periurethritische, perimetritische und ähnliche Abszesse, bei denen es mehrfach in Reinkultur gefunden wurde. Es spielt also auch hier die Nähe des Darmes eine nicht unwesentliche Rolle. Immerhin können aber auch in Organen und Körpergegenden, welche weit von der Bauchhöhle entfernt liegen, gelegentlich Eiterungen durch Colibazillen verursacht werden.

Ebenso wie andere Entzündungs- und Eitererreger kann das Bacterium coli commune als Septikämieerreger eine Rolle spielen. Es kommt dies dann nicht selten vor, wenn Coliinfektionen in irgendwelchen Organen längere Zeit bestanden haben und die Widerstandsfähigkeit des Körpers allmählich völlig gebrochen ist (Diabetes, Amyloidentartung usw.). Die Coliseptikämieen bilden hier also das Endstadium der Coliinfektionen. Sie rufen dieselben Erscheinungen hervor, wie die durch andere Bakterien verursachten Septikämieen und werden klinisch wegen der durch das Grundleiden bedingten schweren Erscheinungen meist nicht erkannt. Eine sichere Diagnose kann hier nur durch die

bakteriologische Untersuchung des Blutes gestellt werden. Neuerdings nimmt man an, daß Coliseptikämieen besonders häufig den terminalen Ausgang bei infektiösen Darmkatarrhen der Säuglinge hervorrufen. Man hat bei verschiedenen Epidemieen derartiger Krankheiten, die schnell und unter eigenartigen Erscheinungen (Ikterus, Cyanose, kein Fieber) zum Tode führten, in allen inneren Organen Colibazillen gefunden.

Ist das Bacterium coli Ursache von Darmkatarrhen?

Über die Bedeutung, welche den Colibakterien für die Entstehung von Darmkatarrhen und Diarrhoen zuzuschreiben ist, gehen die Ansichten der Autoren noch weit auseinander. Früher überschätzte man diese Bedeutung ungemein und hielt die gewöhnlichen Coliarten für die Erreger der Säuglings-Darmkatarrhe und der als Cholera nostras bezeichneten Erkrankungen. Heute sind wir in derartigen Urteilen vorsichtiger, wenigstens was die pathogene Bedeutung des normalen Darm-Colibakteriums anbelangt. Daß coliähnliche Bakterien alle möglichen Formen von Darmkrankheiten erzeugen können, darüber kann kein Zweifel bestehen. Wir wissen dies nicht nur durch das Studium verschiedener Tierseuchen, die ihren Sitz hauptsächlich in dem Verdauungstraktus haben, Kälberruhr, Schweinecholera, Darmdiphtherie der Kaninchen, Enteritis der Kälber usw., sondern haben ja auch in der menschlichen Pathologie genug Beispiele in den Paratyphusbazillen, den Ruhrbazillen des Typus *Flexner,* verschiedenen Fleischvergiftungsbakterien usw., die ja sämtlich der Gruppe der Coli- bzw. coliähnlichen Bakterien sehr nahe stehen, wenngleich wir in der Lage sind, sie durch eine ganze Anzahl Methoden vom Bacterium coli zu differenzieren.

Je mehr wir aber innerhalb dieser Familie differenzieren lernen und die einzelnen Arten jener Krankheitserreger bzw. kleinere Gruppen derselben als besondere Spezies charakterisieren können, desto mehr schrumpft die Zahl der auf gewöhnliche Colibakterien zurückzuführenden Darmerkrankungen zusammen.

Unter denjenigen Infektionen, die bis vor kurzem dem Bacterium coli zur Last gelegt wurden, spielt wohl die bedeutendste Rolle die als Colicolitis, Colitis contagiosa oder Enteritis follicularis bezeichnete Krankheit, welche in Form kleinerer Epidemieen aufzutreten und meist das Kindesalter zu befallen pflegt. Wie wir bei der Besprechung der Bazillenruhr gesehen haben, ist diese Infektion, die klinisch und epidemiologisch durchaus ruhrähnlich verläuft, nach neueren Untersuchungen der Ruhr zuzurechnen, und zwar gehört ihr Erreger zum Typus *Flexner* der Ruhrbazillen. Auch hier hat die Serodiagnostik die nähere Bestimmung der „coliähnlichen" Erreger ermöglicht, und so werden wir mit dem Fortschritt unserer Erkenntnisse wohl noch weitere der als Erreger spezifischer Darmerkrankungen angesehenen Colibakterien von dem typischen Bacterium coli commune abtrennen können.

Über Darmbakterien.

So vollständig und bis zu einem gewissen Grade befriedigend unsere Kenntnisse über das Vorkommen pathogener Bakterien und die damit in Zusammenhang stehenden pathologischen Veränderungen beziehungsweise Erkrankungen des Darmes sind, so lückenhaft sind im allgemeinen unsere Kenntnisse über die Bedeutung der Bakterien in der Physiologie der Ernährung und Verdauung. Unbestritten ist wohl die Tatsache, daß den Bakterien im normalen Darm, vor allen Dingen auch

in den unteren Abschnitten desselben eine ganz besondere physiologische Aufgabe zufällt. Bewiesen wird das schon durch die Untersuchungen von *Nuttall* und *Thierfelder*, die später von *Schottelius* erweitert sind. Es zeigte sich, daß Tiere, deren Darmkanal keine Mikroorganismen enthält, in der Ernährung ganz gewaltig zurückbleiben. Solche Tiere mit sterilem Darmkanal, wie er durch ganz komplizierte Versuchsanordnungen bei jungen Hühnchen und Meerschweinchen hergestellt werden kann, sind merkwürdigerweise nicht imstande, das Nahrungseiweiß in genügender Weise zu assimilieren. Die Fäces normaler Menschen und Tiere enthalten ungeheure Mengen von Stäbchen, Spirillen, Kokken, sporenhaltigen Bakterien und Hefezellen. Auf die Fortbewegung der Ingesta üben die Mikroorganismen in zweierlei Richtung einen vielfach unterschätzten Einfluß aus: erstens erzeugen sie Stoffe, welche Peristaltik auslösen; zweitens erzeugen sie Gase, die mechanisch den Kot fortbewegen.

Man kann die Annahme nicht von der Hand weisen, daß auch in der Pathologie der Verdauung und Ernährung die gewaltigen Mengen von Mikroorganismen, die namentlich in den Kotmassen des Dickdarms in ununterbrochener, rascher Vermehrung begriffen sind, nicht ohne Bedeutung sein werden. So sind abnorme Zersetzungen des Darminhalts, wie sie bei verschiedenen Erkrankungen des Magens, Darmes oder der Bauchdrüsen leicht auftreten können, bekanntlich auf die Tätigkeit von Mikroorganismen zurückzuführen. Das Studium der Fermente und Enzyme, die von verschiedenen Mikroorganismen erzeugt werden, spielt beim Ablauf der Verdauungsvorgänge — das haben die neueren Untersuchungen über die Magen- und Darmverdauung ergeben — eine früher vielfach gegenüber der Tätigkeit der Verdauungsenzyme nicht genügend gewürdigte Rolle.

So allgemein diese Tatsachen heute wohl anerkannt sind, so wenig wissen wir bisher über die Einzelheiten der Vorgänge, die sich bei der Verdauung im normalen oder kranken Darm als Folge der Bakterienwirkung abspielen. Die Flora des Darmes und der Fäces ist nach manchen Richtungen ja allerdings schon ganz gut studiert. So sind, seitdem die *Koch*sche Methodik für die bakteriologische Untersuchung der Fäces in ausgedehnterem Maße angewandt wird, namentlich die in Gelatine und auf Agarplatten aërob wachsenden Kotbakterien ziemlich genau studiert und beschrieben worden. Es hat sich gezeigt, daß gewisse Arten von Mikroorganismen bei jedem Menschen in den Stuhlentleerungen enthalten sind. Dazu gehören vor allen Dingen die Bakterien aus der Gruppe des Bacterium coli und Bacterium lactis aërogenes. Seit *Escherich* und *Bienstock* zuerst das konstante Vorkommen dieser beiden Mikroorganismen gezeigt hatten, sind in zahlreichen Untersuchungen dieselben Befunde erhoben worden. Während bei vielen Menschen das Bact. coli in Reinkultur oder gemischt mit dem Bact. lactis aërogenes als einzige aërob wachsende Bakterienart vorkommt, finden sich bei anderen in noch größerer Menge Kokken, Sarcinen und Hefen in aëroben Kulturen. Inwieweit das Vorwiegen von Bact. lactis aërogenes, Kokken, Hefezellen oder einigen anderen Bakterienarten, z. B. Bact. subtilis und Bact. proteus, neben dem bei gesunden Menschen stets dominanten Bact. coli mit der Art der Ernährung oder Ursachen, die in der Tätigkeit der Verdauungsorgane zu suchen sind, in Zusammenhang steht, ist noch nicht geklärt.

Weit wichtiger als die bei Luftzutritt wachsenden Bakterien scheinen für die Physiologie und Pathologie der Verdauung die anaërob wachsenden Bakterien zu sein. Schon ältere Arbeiten von *Tissier, Achalme,* später von *Graßberger* und *Schattenfroh* wiesen darauf hin, daß ein antagonistisches Verhältnis zwischen dem Wachstum aërober Bakterien und demjenigen von anaëroben Mikroorganismen im Darme besteht. Die hier in Frage kommenden Keime sind vor allen Dingen Bakterien aus der Gruppe der Buttersäurebazillen und *Flügges* peptonisierenden Bakterien, aber neben diesen kommen auch sporenhaltige Bazillen vor, welche den Gasphlegmonebazillen und demjenigen des malignen Ödems außerordentlich nahe stehen oder mit ihnen identisch sind. Neuerdings hat *Passini* in einer wertvollen Arbeit die Frage über die Bedeutung der anaëroben Bakterien für die Physiologie der Verdauung weiter studiert. Er hat zahlreiche Fäcesproben, namentlich von Kindern, mittelst des Züchtungsverfahrens auf die genannten, bei Luftabschluß wachsenden Keime untersucht und sie meist in großer Menge, in allen Proben gefunden, so daß man wohl mit einem konstanten Vorkommen dieser Bakterienspezies rechnen kann. Besonders wichtig für die Ernährungsfrage ist die Erfahrung, daß diese Anaërobier imstande sind, das Eiweiß abzubauen. Sie entziehen dabei dem Eiweiß die spezifischen Arteigenschaften. Diese wichtige Tatsache konnte *Passini* unter Zuhilfenahme der spezifischen Eiweißpräzipitine nachweisen. Das dem Organismus artfremde Eiweiß wird also seiner für den Konsumenten toxischen Eigenschaften beraubt und dadurch leichter assimilierbar gemacht. Wenn man bedenkt, daß die anaëroben Bakterien schätzungsweise über 50% der im Dickdarm überhaupt vorhandenen Keime betragen, so ergibt sich ohne weiteres, wie wichtig ein näheres Studium dieser Keime unter normalen und pathologischen Verhältnissen der Verdauung und des Stoffwechsels werden kann. Denn man muß bedenken, daß diese Keime, wie das von verschiedenen Seiten nachgewiesen ist, mittelst außerordentlich intensiv wirkender Enzyme oder Fermente ihre Tätigkeit entfalten.

Es führt in das Gebiet der allgemeinen Pathologie der Hinweis, daß neben fermentativen Prozessen auf die Darmingesta dem Bakterienwachstum auch Stoffe ihre Entstehung verdanken, die leicht löslich und, wenn in größerer Menge erzeugt, für den Gesamtorganismus toxisch werden können. Der größte Teil der Bakteriengifte wird vom gesunden Dickdarm aus nicht resorbiert, sondern nur ein ganz geringer Bruchteil. Es müssen im gesunden Körper Bedingungen vorhanden sein, welche den Übertritt der Gifte ins Blut gestatten oder die Neutralisierung derselben verhindern.

---

19. VORLESUNG.

Pest.

Geschichtliches.

Die Pest ist eine derjenigen Krankheiten, über welche uns schon aus den ältesten Zeiten unverkennbare Beschreibungen überliefert sind. Sie war ursprünglich eine Seuche des Orients, hat aber von dort aus schon im Altertum die verschiedensten Länder verheerend heimgesucht. Besonders bekannt und durch die ersten genaueren Schilderungen und epidemiologischen Beobachtungen wichtig wurde die große Epidemie, welche unter Justinians Regierung (527—565) von Ägypten her das ganze römische Reich überzog und nach den Überlieferungen der Geschichtsschreiber fast die Hälfte der Bewohner dahinraffte. Seit dieser Zeit hat die Pest Europa verschiedentlich heimgesucht. Sie hat sich schon damals, soweit sich dies jetzt noch feststellen läßt, hauptsächlich auf dem Seewege verbreitet und vorwiegend Küstenstädte befallen. Von den Epidemien des Mittelalters ist die ausgedehnteste diejenige gewesen, die unter dem Namen des „schwarzen Todes“ im 14. Jahrhundert in ganz Europa ungeheure Opfer forderte. Nach Deutschland wurde sie damals anscheinend von der Südküste Frankreichs eingeschleppt. In den folgenden Jahrhunderten, in denen es ebenfalls zu verschiedenen Ausbrüchen der Seuche in Europa kam, fing man schon an, durch energisch durchgeführte Abwehrmaßregeln größere Ausdehnung der Krankheit zu verhindern. Die Zahl der Ausbrüche nahm dann auch vom 17. Jahrhundert an ab und die Epidemieen wurden weniger heftig. Besonders günstig fiel für diese Abnahme allerdings der Umstand ins Gewicht, daß nicht in dem Maße wie bei früheren Epidemien die Form der Lungenpest auftrat, sondern daß es sich meist um die epidemiologisch weit weniger verhängnisvolle Drüsen-(Bubonen-)pest handelte. Die Abnahme der Lungenpest ist zweifellos den allmählichen Verbesserungen der allgemeinen hygienischen Verhältnisse in den Wohnungen zu danken.

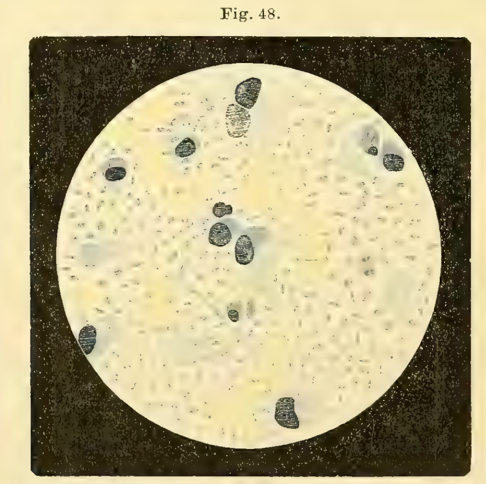
Von der Mitte des 18. Jahrhunderts an ist Westeuropa von größeren Ausbrüchen der Seuche freigeblieben. Aber dennoch ist auch für uns heute die Pest, seit ihrer erneuten Ausbreitung in Asien und Afrika von 1894 ab, keine gleichgültige Krankheit, sondern sie fordert fortgesetzt die größte Aufmerksamkeit seitens der Behörden. Der rege Welthandel, der die europäischen Häfen mit pestverseuchten Städten und Ländern verbindet — in erster Linie kommen hier Indien, Südamerika und Ägypten in Betracht —, läßt die Einschleppung der Seuche

stets befürchten, und wir haben ja auch in fast allen bedeutenderen Hafenstädten aller Erdteile im letzten Dezennium Pestfälle auftreten gesehen. Es gilt also, den eindringenden Feind möglichst frühzeitig zu erkennen, nur dann können die Abwehrmaßregeln, die wir zur Vermeidung einer epidemischen Ausbreitung der Pest anwenden, von Erfolg gekrönt sein.

Wenn auch bereits um die Mitte des vorigen Jahrhunderts durch sehr gewissenhafte Beobachtungen die Anschauungen über die pathologisch-anatomischen Veränderungen — so sei vor allen Dingen an *Clot-Bey*, den Gründer der Medizinschule in Kairo, erinnert — bis zu einem gewissen Grade geklärt waren, so konnte doch volle Klarheit über die Natur, Ursache und Verbreitung der Krankheit auf sicherer wissenschaftlicher Grundlage erst mittelst der bakteriologischen Methoden geschaffen werden.

Der Pestbazillus wurde im Jahre 1894 von *Kitasato* und gleichzeitig und unabhängig von ihm von *Yersin* gelegentlich einer umfang-

Fig. 48.



Pestbazillen im Buboausstrichpräparat. Alkoholfixierung, Färbung mit verdünntem Methylenblau.

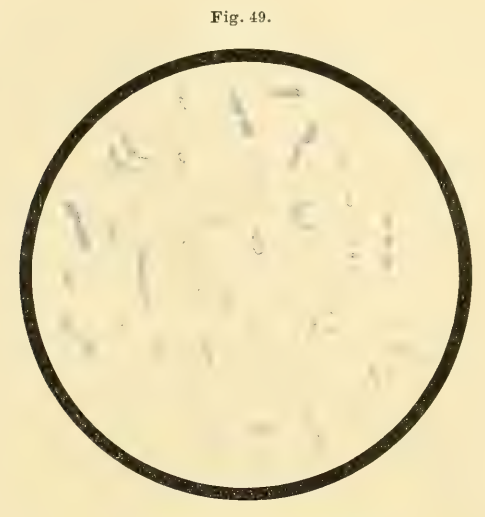
reichen Epidemie in Hongkong entdeckt und ist seitdem bei allen Pestepidemieen als der spezifische Erreger gefunden und anerkannt worden.

Der Pestbazillus. Morphologie.

Der Pestbazillus ist ein kleines, plumpes Stäbchen, an beiden Enden abgerundet und an den Seitenflächen leicht gebaucht. Er besitzt keine Geißeln und ist unbeweglich. Auch Sporen bildet er nicht. In Ausstrichpräparaten aus dem menschlichen oder tierischen Organismus zeigt er meist deutliche Polfärbung, d. h. er färbt sich an den beiden Polenden stärker als in der Mitte des Bakterienleibes (s. Fig. 48). Diese färberische Eigentümlichkeit charakterisiert ihn, ebenso wie seine Fähigkeit, Septikämieen mit Blutungen zu erzeugen, als zu der Gruppe der Erreger der sog. hämorrhagischen Septikämieen gehörig. Der Pestbazillus nimmt alle basischen Anilinfarben leicht an, nach der *Gram*schen Methode ist er nicht färbbar. Am besten eignet sich zur Färbung eine analog der *Ziehl*schen Lösung zusammengesetzte Karbolmethylenblaulösung, die im Verhältnisse von 1:10 verdünnt ist. Die in dünner Schicht ausgestrichenen Deck-

glaspräparate werden vor der Färbung am besten in Alkohol fixiert. Man beträufelt sie für etwa $^1/_2$ Minute mit Alcohol absolutus und entfernt

Fig. 49.



Involutionsformen des Pestbazillus.

den letzteren durch schnelles Verdunstenlassen in der Nähe einer Flamme. Auf diese Weise fixierte Präparate lassen die Polfärbung besonders deutlich erkennen.

Fig. 50.



Pestkolonieen.

Auch die ganz kurze Einwirkung unverdünnter *Ziehl-Neelsen*scher Karbolfuchsinlösung mit darauffolgender reichlicher Wasserspülung gibt

gute Bilder. *Gaffky* empfiehlt, Blut- und Organsaftpräparate vor der Färbung $^1/_2$ Minute mit $^1/_2$% Essigsäure zu behandeln, dann gut zu spülen und zu trocknen.

Die Färbung der Pestbazillen in Schnitten bietet gewisse Schwierigkeiten. Als besonders empfehlenswert wird folgendes Verfahren angegeben: Die Schnitte kommen für 2 Stunden in ein alkalisches Eosin-Methylenblaugemisch von ähnlicher Zusammensetzung, wie es zur Chromatinfärbung verwendet wird (s. Anhang unter „Chromatinfärbungs-Verfahren"). Dann werden sie nach kurzem Abspülen in Wasser in einer äußerst stark verdünnten Essigsäurelösung (1 Öse Essigsäure auf 1 Petrischale Wasser) kurze Zeit differenziert, bis der rosa Eosinton erreicht ist. Nach abermaliger Wasserspülung und Entwässerung in 70%igem Alkohol erfolgt Aufhellung in Xylol und Einbettung in Zedernöl oder Kanadabalsam. Die Pestbazillen heben sich in derart gefärbten Schnitten als dunkelviolette, zuweilen deutlich polgefärbte Stäbchen sehr gut von dem rosa gefärbten Untergrunde ab.

Der Pestbazillus bietet nun aber nicht immer die oben beschriebene Form des kurzen, plumpen, polgefärbten Stäbchens, sondern er ist ausgezeichnet durch eine große Variabilität seiner Formen, die für ihn besonders charakteristisch ist und welche die ihm im System nahestehenden Arten in demselben Maße nicht aufzuweisen haben. Nicht nur die Größenverhältnisse wechseln von kurzovalen Formen bis zu langen Stäbchen, es finden sich auch die verschiedenartigsten Gebilde, welche an die ursprüngliche Form des Bazillus gar nicht mehr erinnern und Farblösungen nur noch schwach annehmen: Keulenformen, bauchig aufgetriebene, fast runde, blasen- oder scheibenförmige, geigenbogenähnliche oder sogar hefezellenähnliche Gebilde (s. Fig. 49). Diese Formen sind als Involutions- oder Degenerationsformen aufzufassen. Sie finden sich in Kulturen bei ungünstigen Wachstums- und Ernährungsbedingungen, sie finden sich aber auch im tierischen Organismus unter analogen Verhältnissen. In Leichen treten sie schon bald nach dem Tode auf und sind um so ausgeprägter, je älter die Leiche und je höher die Außentemperatur ist. Im lebenden Organismus beobachtet man sie häufig in den primären Bubonen, bevor dieselben eitrig eingeschmolzen werden. Diese Variabilität der Formen ist, wie gesagt, für den Pestbazillus besonders charakteristisch und kann differentialdiagnostisch bedeutungsvoll sein.

Kulturelles Verhalten.

Wenn wir uns nun mit dem Verhalten des Pesterregers auf künstlichen Nährböden beschäftigen, so ist zunächst zu bemerken, daß das Temperaturoptimum des Wachstums etwa zwischen 25 und 30° C liegt. Die Reaktion der Nährmedien muß neutral oder schwach alkalisch sein, die festen Nährböden müssen ferner einen gewissen Feuchtigkeitsgehalt aufweisen.

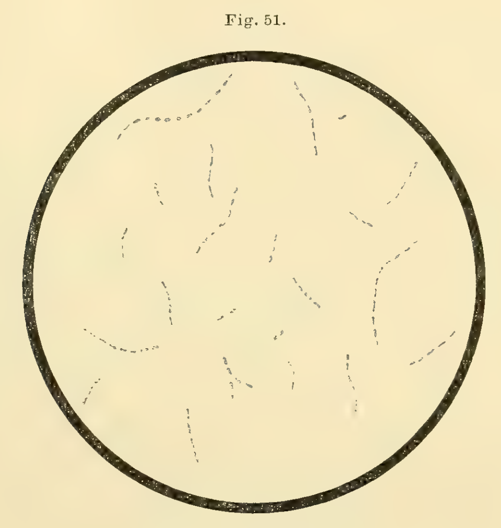
Auf der Agarplatte entwickeln sich nach zirka 24 Stunden feinste durchsichtige, mit bloßem Auge kaum wahrnehmbare Kolonieen, die erst nach weiteren 24 Stunden eine für Pestkolonieen charakteristische Beschaffenheit annehmen: dieselbe besteht in der Bildung einer ziemlich breiten, durchsichtigen, unregelmäßig ausgebuchteten Randzone um ein dunkleres, meist granuliertes Zentrum (Fig. 50).

Auf Gelatine bieten ebenfalls nur die Oberflächenkolonieen charakteristische Merkmale, das Untersuchungsmaterial wird daher zweckmäßig auf der Oberfläche der fertig gegossenen und erstarrten Gelatineplatten

verteilt. Eine Verflüssigung der Gelatine findet nicht statt. Die Kolonieen werden hier bei 22° nach 2—3 Tagen sichtbar und haben zunächst eine graue, dann mehr gelbe Färbung. Auch die Gelatinekolonieen zeigen die bereits beschriebene Randbildung nach etwa drei- bis viertägigem Wachstum. Wenn von frischen ein- bis zweitägigen Gelatineplatten, auf denen ein Wachstum makroskopisch noch gar nicht zu sehen ist, Klatschpräparate angefertigt werden, so zeigt sich zuweilen eine sehr charakteristische Erscheinung: die Bazillen sind in langen gewundenen Fadenschlingen angeordnet, die sich mit einem Drahtknäuel vergleichen lassen.

In Bouillon wachsen die Pestbazillen langsam als krümeliger Bodensatz. Bei Vermeidung jeglicher Bewegung bildet sich auch auf der Oberfläche ein Vegetationshäutchen, von dem aus Ausläufer in die klar bleibende Kulturflüssigkeit hineinwuchern und sich mit den an dem Rand des Glases vom Bodensatz aus emporkriechenden Fortsätzen verbinden

Fig. 51.



Kettenbildung in Bouillon.

(„stalaktitenförmiges" Wachstum). Das Oberflächenwachstum in Bouillon wird begünstigt, wenn die letztere mit indifferenten Fetten überschichtet wird. Die in Bouillon gezüchteten Pestbazillen zeigen schöne Kettenbildung, wie sie auch bei den im Kondenswasser der Agarröhrchen gewachsenen beobachtet wird (s. Fig. 51).

Auch Blutserum und die Kartoffel sind geeignete Nährböden für die Züchtung des Pestbazillus, ohne daß sie jedoch besonders charakteristische Wuchsmerkmale darbieten. Milch wird nicht zur Gerinnung gebracht. In Lackmusmolke erfolgt nur sehr spärliches Wachstum, der Nährboden wird dabei infolge geringer Säurebildung leicht gerötet.

Resistenz. Außerhalb des Tierkörpers sind die Pestbazillen wenig widerstandsfähig. Gegen Hitze und Kälte verhalten sie sich derart, daß bei Temperaturen unter 5° C und oberhalb 40° kein Wachstum mehr erfolgt. Erhitzen auf 60° tötet sie innerhalb 1 Stunde ab. Vollkommene Austrocknung zerstört sie im Verlaufe von wenigen, spätestens 24 Stunden. Auch Des-

infektionsmitteln gegenüber ist der Pestbazillus wenig resistent. Bei Einwirkung von 1%iger Karbolsäure sterben die Bakterien in 12 Minuten ab, in 1‰iger Sublimatlösung nach wenigen Sekunden, in $\frac{1}{2}$%igem Ätzkalk in 20 Minuten. Kalkmilch sterilisiert pestbazillenhaltige Fäces in ungefähr 1—2 Stunden, wenn die Reaktion des Gemisches alkalisch ist. Besonders wirksam sind Mineralsäuren: 1‰ige Salzsäure tötet den Pesterreger in einer halben Stunde, $\frac{1}{2}$‰ige Schwefelsäure in 5 Minuten. Auch in menschlichen Sekreten tritt bei Anwendung der Kochhitze (Sputum) oder von Säuren (Fäces mit roher Schwefelsäure) sehr schnell Zerstörung ein. Bei Gegenwart von saprophytischen Bakterien erliegen die Pestbazillen in der Konkurrenz sehr rasch, besonders deswegen, weil sie außerhalb des tierischen Organismus nur sehr geringe Lebensenergie besitzen.

Toxinbildung. Die Giftstoffe der Pestbazillen sind ebenso wie diejenigen des Choleravibrio und des Typhusbazillus wesentlich an die Leibessubstanz der Bakterien gebunden (Endotoxine). Ein lösliches Pestgift ist bisher nicht gefunden worden. Wenn in keimfreien Filtraten älterer Pestbouillonkulturen Giftwirkungen nachweisbar sind, so handelt es sich hier nur um eine Auslaugung der Endotoxine, welche beim Absterben der Bakterien in alten Kulturflüssigkeiten immer vor sich geht und die Existenz eines löslichen Toxins vortäuschen kann.

Tierpathogenität. Es gibt eine größere Anzahl von Tieren, welche teils spontan, teils experimentell für die Pestinfektion empfänglich sind. Wir kennen von spontan erkrankenden Tieren Affen, Katzen, Ratten, Mäuse, Ziesel und eine Murmeltierart, Arctomys bobac, welche in Sibirien als Verbreiter der Pest eine Rolle spielt. Experimentell ist die Pest zu übertragen auf Kaninchen, Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Katzen, verschiedene Affenarten, Ziesel, Arctomys bobac und Ichneumonratten.

Virulenz. Die Virulenz des Pesterregers ist sehr variabel. Auch bei Kulturen, die frisch aus dem an Pest erkrankten bzw. gestorbenen Menschen gezüchtet sind, findet man im Tierversuch auffallende Virulenzunterschiede. Ferner wird häufig beobachtet, daß einzelne Stämme, ohne daß man Gründe dafür angeben könnte, nach wenigen Übertragungen auf künstlichen Nährböden an Virulenz verlieren. Andere Stämme dagegen behalten ohne Anwendung besonderer Vorsichtsmaßregeln lange Zeit annähernd ihre frühere Virulenz oder können sogar durch Tierpassage noch virulenter gemacht werden. Es gibt in den Laboratorien Pestkulturen, welche für die gebräuchlichen Versuchstiere überhaupt keine Pathogenität mehr besitzen. Am zuverlässigsten läßt sich die Virulenz der Pestkulturen erhalten, wenn sie in zugeschmolzenen Agarröhrchen vor Licht geschützt im Eisschrank aufbewahrt werden. Auf diese Weise lassen sich die Pestkulturen jahrelang ohne Umzüchtung lebensfähig erhalten.

Für diagnostische Untersuchungen kommen in erster Linie Meerschweinchen und Ratten in Betracht. Das Meerschweinchen erliegt der subkutanen Einverleibung selbst der kleinsten Dosen virulenter Pestbazillen in wenigen Tagen. An der Infektionstelle findet man ein hämorrhagisches Exsudat und in der Umgebung eine sulzig-ödematöse Durchtränkung der Gewebe. Die regionären Lymphdrüsen sind stark geschwollen und in hämorrhagisch infiltriertes Bindegewebe eingebettet (Fig. 57). Sie enthalten massenhaft Pestbazillen. Die Milz ist stark vergrößert und durchsetzt mit sehr

Fig. 52. Fig. 53.



Knotenbildung in Milz und Lunge des Meerschweinchens bei chronischer Pest.

Fig. 54.

Starke Inguinalbubonen bei langsam verlaufender Pestinfektion des Meerschweinchens nach kutaner Infektion.

zahlreichen kleineren oder größeren weißgrauen miliaren Knötchen, die ebenfalls enorme Mengen der Pestbakterien enthalten. Auch in den Lungen, in der Leber und eventuell auch in anderen Organen trifft man Pestbazillen an, so daß wir es also hier mit einem ausgesprochenen septikämischen Krankheitsbilde zu tun haben. Ist der Krankheitsverlauf beim Meerschweinchen ein mehr chronischer, wie es bei der Infektion mit weniger virulentem Material bisweilen verkommt, so finden sich bei der Sektion in allen Organen, namentlich in der Milz und in der Lunge, kleine und große Knoten, die alle Charakteristika der beginnenden chronischen Infektionsgeschwülste aufweisen, wie wir sie z. B. bei Tuberkulose und Rotz sehen. Zuweilen können diese Knötchen große Dimensionen annehmen. Da wir bei den Untersuchungen von Tiermaterial, z. B. von faulen Rattenkadavern, eventuell mit dem Vorkommen von wenig virulenten Pestbakterien rechnen müssen, so ist die Kenntnis dieser chronischen Veränderungen beim Meerschweinchen wichtig (s. Fig. 52 u. 53).

Von großer Bedeutung für die Pestdiagnose ist die kutane Infektion von Meerschweinchen. Sie ist dann von besonderem Wert, wenn das Untersuchungsmaterial mit anderen Bakterien stark verunreinigt ist, wie es also beispielsweise bei der Untersuchung von Fäces oder faulenden Leichenteilen der Fall ist. Verreibt man pestbazillenhaltiges Material auf der von den Haaren befreiten Bauchhaut eines Meerschweinchens gründlich, so gelingt es mit einer fast absoluten Regelmäßigkeit, eine tödliche Pestinfektion hervorzurufen. Bei dieser Infektionsweise tritt gewissermaßen eine elektive Anreicherung der Pestbazillen im Tierkörper ein, die Pesterreger dringen durch die makroskopisch unsichtbaren Verletzungen, welche durch die Manipulationen des Rasierens und der Verreibung stets entstehen, in den Körper ein und überflügeln dabei alle anderen Mikroorganismen, die außer ihnen noch in dem Untersuchungsmaterial vorhanden sind. An diesen Eintrittspforten in die Haut entstehen zunächst kleine Bläschen, die häufig ähnlich wie die Vaccinebläschen in der Mitte eine dellenartige Vertiefung zeigen. Allmählich tritt dann unter starker Schwellung der regionären Lymphdrüsen (Leistendrüsen) eine Infiltration der ganzen infizierten Hautfläche ein. Der Tod der Tiere erfolgt nach 3—4 Tagen, doch können in den Bläschen und auch in den Bubonen schon nach 1—2 Tagen die Pesterreger durch das Plattenverfahren oder durch das Ausstrichpräparat nachgewiesen werden.

Bei der intraperitonealen Verimpfung genügen selbst die kleinsten Mengen von Pestbazillen, um einen nach 24—48 Stunden tödlichen Verlauf der Infektion zu erzielen. Im Peritoneum bildet sich bei dieser Applikationsmethode ein fadenziehendes Exsudat, das zahlreiche Pestbazillen enthält.

Nächst dem Meerschweinchen ist die Ratte das empfindlichste Versuchstier für die Pestinfektion; die einzelnen Rattenarten lassen dabei größere Unterschiede in der Empfänglichkeit nicht erkennen. Bei subkutaner und bei intraperitonealer Infektion sterben die Ratten ebenso sicher wie die Meerschweinchen. Als praktisch wichtig ist die Methode des Schwanzwurzelstichs zu erwähnen, die bei Ratten sicher zum Tode führt. Man taucht in das auf Pestbazillen zu untersuchende Material (Aufschwemmung von Kultur oder Organsaft) eine Hohlnadel und sticht dieselbe subkutan mehrmals in die Schwanzwurzelgegend ein. Die kutane Infektion dagegen bietet bei Ratten nicht so sichere Erfolge. Dafür lassen

sich aber Ratten wiederum durch andere Methoden weit leichter infizieren als Meerschweinchen.

Fig. 55.



Leistenbubo bei Pest.

Was zunächst die Infektion per os anbelangt, so gehen Ratten, die entweder mit Pestkadavern oder aber mit pestinfiziertem Getreide oder Milch gefüttert werden, zu zirka 80—90% an typischer Fütterungspest zugrunde. Die Eintrittspforten der Pesterreger bilden hier meist die

Fig. 56.



Auriculardrüsenbubo bei Pest.

Schleimhäute des Mauls und des Rachens. Namentlich bei solchen Tieren, die sich beim Annagen pestinfizierter Kadaver leichte Verletzungen der Mundschleimhäute zugezogen haben, findet sich konstant eine starke

Drüsenschwellung an einer oder an beiden Seiten des Halses (Submaxillardrüsen) mit reichlichem Vorhandensein von Pestbazillen. Seltener ist der Magendarmkanal der primäre Sitz der Infektion. Man findet dann einige Darmfollikel, welche die Eintrittspforten für die Erreger bilden, stark gerötet und bis zu Linsengröße geschwollen. Die Mesenterialdrüsen sind in diesen Fällen infiltriert und enthalten große Mengen Pestbazillen. Im allgemeinen zeigt natürlich auch bei der Fütterungspest die Sektion das ausgesprochene Bild der Pestseptikämie, d. h. das Vorhandensein der spezifischen Erreger in allen Organen, vorzugsweise in Milz und noch reichlicher meist in der Leber.

Auch von der unverletzten Augenbindehaut und von der Nasenschleimhaut aus kann, wie die Deutsche Pestkommission feststellte, eine tödliche Pestinfektion bei Ratten ausgelöst werden. Es bieten sich bei derart infizierten Tieren entweder die bei der Fütterungspest beschriebenen Veränderungen oder aber es findet sich eine Pestpneumonie. Man muß annehmen, daß das Virus von der Konjunktiva aus durch den Tränen-Nasenkanal in die Nasen- und Rachenhöhle gelangt und von hier aus entweder in die Lungen aspiriert wird oder aber von der Maul-, seltener erst von der Magen- oder Darmschleimhaut aus in den Körper eindringt. Möglicherweise kann natürlich auch die Nasenschleimhaut selbst die Eintrittspforte darstellen.

Eine primäre Pestpneumonie läßt sich bei Ratten sehr leicht erzeugen, wenn man sie eine fein zerstäubte Aufschwemmung von Pestkultur oder von Lungensaft der an Pestpneumonie eingegangenen Tiere inhalieren läßt. Bemerkenswert ist, daß der Pestbazillus durch seine Ansiedlung in der Lunge an Virulenz zunimmt. Man kann Stämme von geringer Virulenz dadurch, daß man sie zur Inhalationsmethode verwendet und dann immer wieder von Tier zu Tier inhalieren läßt, zu großer Virulenz anzüchten und findet dann merkwürdigerweise, daß Pestbazillen aus derartigen, durch Lungenpassagen gewonnenen Kulturen später auch bei subkutaner Einverleibung sich mit Vorliebe zunächst wieder in der Lunge ansiedeln. Worauf diese eigenartige Erscheinung beruht, darüber sind wir noch nicht näher orientiert.

Auch beim Rattenversuch verläuft die Pestinfektion, ähnlich wie wir es beim Meerschweinchenversuch beschrieben haben, mitunter chronisch. Die Tiere überstehen dann wochen-, ja oft monatelang die Infektion und bieten bei der Sektion verkäste Drüsen oder abgekapselte indurierte Herde in den Lungen oder anderen Organen mit spärlichen, aber noch entwicklungsfähigen Pestbazillen.

Beim Experimentieren an Ratten muß man sich stets bewußt sein, daß es auch pestähnliche Bakterien gibt, die ein von der Pest fast gar nicht zu unterscheidendes Bild hervorrufen können. Namentlich bei intraperitonealer Infektion können z. B. auch Hühnercholera- und Schweinepestbakterien Ratten in wenigen Tagen töten. Ferner gibt es auch eine ganze Anzahl pestähnlicher Bakterien, denen Ratten spontan erliegen können und die daher bei der Untersuchung pestverdächtiger Rattenkadaver Schwierigkeiten bereiten können. Auf die Differentialdiagnose zwischen diesen pestähnlichen Bakterien und dem Erreger der Bubonenpest werden wir noch zurückkommen.

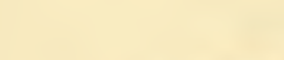
Mäuse sind zwar auch sehr empfänglich für Pest, graue sowohl wie weiße, aber sie erkranken doch nicht so regelmäßig wie Ratten und

sind deshalb zu diagnostischen Tierversuchen oder Virulenzprüfungen nicht zu empfehlen. Der Tod der infizierten Tiere tritt hier häufiger erst nach 6—7 Tagen ein, mitunter überstehen Mäuse auch die subkutane Einverleibung virulenten Pestmaterials ohne zu erkranken. Negative Impfresultate sind hier also nicht völlig beweisend, namentlich dann, wenn wenig virulentes Infektionsmaterial verwendet wurde.

Ebenso sind Kaninchen als Versuchstiere wenig geeignet. Junge Tiere sind zwar für die kutane Infektion empfänglich, ältere Kaninchen aber widerstehen dieser Infektionsweise häufig.

Affen dagegen eignen sich sehr wohl zu Pestinfektionsversuchen. Sie erkranken absolut sicher bei intraperitonealer Einverleibung selbst der kleinsten Kulturmengen und erliegen auch den anderen beschriebenen Infektionsmethoden (subkutane Impfung, Inhalationsmethode, Infektion per os usw.) regelmäßig.

Fig. 57.





Pestgeschwür nach Zerfall eines Karbunkels.

Den Versuchen, Pest an anderen Tierarten hervorzurufen, kommt eine praktische Bedeutung nicht zu. Nur muß hier noch eine Frage kurz erörtert werden, die von großer epidemiologischer Bedeutung ist: ob eine Verbreitung der Pestkeime durch Ungeziefer stattfinden kann. Namentlich die auf Ratten schmarotzenden Flöhe werden vielfach angeschuldigt, daß sie die Pest von Ratte zu Ratte und eventuell auch auf den Menschen übertragen könnten. Es wurden in dieser Richtung von verschiedenen Forschern Untersuchungen angestellt, ohne daß jedoch einheitliche Ergebnisse erzielt wurden. Mehr Tatsachen sprechen gegen eine Rolle der Insekten bei der Übertragung der Pest, als für dieselbe.

Pestinfektion des Menschen. Eintrittspforten der Erreger.

Die Eintrittspforten der Pesterreger beim Menschen bilden die äußere Haut oder aber der Respirationstraktus. Je nachdem dieser oder jener Infektionsweg eingeschlagen wird, haben wir klinisch zwei

streng voneinander zu trennende Krankheitsbilder: die Drüsenpest und die Lungenpest. Im ersteren Falle erfolgt die erste Lokalisation des Virus in den der Eintrittspforte zunächst gelegenen Lymphdrüsen (Bubonenbildung), im zweiten Falle entwickelt sich die primäre Pestpneumonie. Als eine dritte Form wird vielfach noch die Hautpest (Pestkarbunkel) angesehen. Da aber die Angaben darüber, ob es eine für sich bestehende primäre Lokalisation des Pestbazillus in der Haut gibt, nicht übereinstimmend sind, und zudem das Vorkommen von Pesterscheinungen auf der Haut ohne Drüsenschwellung zu den größten Seltenheiten gehört, so empfiehlt es sich, die Hautpest nur im Zusammenhang mit der Drüsenpest zu besprechen.

Allgemeinerscheinungen. Wenn wir zunächst noch die Allgemeinerscheinungen kurz betrachten, welche das Krankheitsbild der Pest charakterisieren, so ist ein auffallendes Symptom die früh eintretende Herzschwäche. Sie wird durch die Toxine des Pestbazillus bedingt. Der Herzschlag ist stark beschleunigt, der Puls frühzeitig fadenförmig und irregulär. Weitere Symptome der Vergiftung sind starker Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Erbrechen und Benommenheit, die bald in völlige Somnolenz mit Delirien übergeht. Das Gesicht ist blaß, der Blick der Augen starr und ängstlich (facies pestica), die Sprache stotternd oder lallend, ähnlich derjenigen Betrunkener. Die Zunge ist meist weißlich belegt. Schon frühzeitig läßt sich bei genauer Untersuchung die Form der Erkrankung erkennen, je nachdem sich Anzeichen der beginnenden Lungenentzündung oder aber Drüsenschwellungen feststellen lassen.

Drüsenpest. Die Drüsenpest ist, wie schon der Name besagt, durch die erste Lokalisation des Virus in den Drüsen charakterisiert. Die Eintrittspforte des Erregers in der Haut ist sehr oft unauffindbar. Es genügen die minimalsten Verletzungen der Epidermis, unbedeutende Kratzwunden, um dem Pestbazillus die Invasion zu ermöglichen, ja es bedarf nur einer intensiveren Verreibung pestinfizierten Materiales auf der völlig gesunden Haut, wie dies durch schmutzige Finger oder Kleider erreicht werden kann. Die Hautstelle, die infiziert wurde, bleibt meist völlig unverändert, Zeichen von Lymphangitis, wie sie sonst der Bildung entzündlicher Drüsengeschwülste vorangehen, fehlen hier völlig. Die Pestbazillen dringen zu den regionären Lymphdrüsen vor und es kommt zur Bildung eines entzündlichen Bubo, der entweder auf einzelne Drüsen beschränkt bleibt oder aber ganze Drüsenpakete umfaßt. Die Bubonen, die in den weitaus meisten Fällen in der Leistenbeuge (s. Fig. 55), seltener in der Achselhöhle, am Halse, in den Auricular- (s. Fig. 56) oder Submaxillardrüsen, in der Kniekehle oder in der Ellenbeuge beobachtet werden, fühlen sich infolge der hämorrhagisch-ödematösen Infiltration des die Drüsen umgebenden Bindegewebes teigig an und sind durch ihre intensive Schmerzhaftigkeit besonders ausgezeichnet. Ihre Größe variiert in den einzelnen Fällen bedeutend, sie bleiben bald trotz schwerer Infektion auffallend klein, bald erreichen sie die Größe eines Gänseeies.

Der Ausgang der Drüsenerkrankung kann ein verschiedener sein. In manchen Fällen findet bei Genesung eine rasche Rückbildung der geschwollenen Drüsenpakete statt, in anderen Fällen aber kommt es zu einer Erweichung des primären Bubo durch nekrotisierende Prozesse und zu einer Gangrän der darüberliegenden Haut mit Durchbruch des Buboneneiters. Auf diese Weise entstehen oft große Eiterhöhlen.

Durch die Verschleppung der Bakterien können natürlich auch die von der ursprünglichen Infektionsstelle entfernt gelegenen Drüsen erkranken. Wir haben es dann mit den sog. sekundären Bubonen zu tun, welche durch Infektion per continuitatem oder auf dem Blutwege entstehen. *Sekundäre Bubonen.*

Pathologisch-anatomisch bieten die Bubonen je nach der Dauer der Krankheit und der Schwere des Prozesses verschiedene Grade der Entzündung dar: man findet einfach markig-infiltrierte, sulzig durchtränkte oder aber blutig-infiltrierte Formen, schließlich auch beginnende Erweichung und völlige Vereiterung. Letztere ist meist durch Mischinfektion bedingt. Besonders charakteristisch ist der Befund von Blutungen in den Drüsen selbst und im periglandulären Gewebe.

Vom primären Bubo aus kann das Eindringen der Pestbazillen in die Blutbahn erfolgen. Wir haben dann das Bild der Pestseptikämie vor uns, d. h. die Erreger gelangen außer im Blute selbst in allen Organen des Körpers zur Vermehrung. Die Pestseptikämie, d. h. die Überschwemmung des Körpers mit Pestbazillen, geht nur sehr selten in Genesung über. Klinisch ist sie durch schnelle Bildung eines bedeutenden Milztumors und durch auffallende Verschlechterung des Allgemeinbefindens charakterisiert. Pathologisch-anatomisch finden sich außer dem Milztumor zahlreiche Blutungen, die auf sämtlichen Schleimhäuten und serösen Häuten ihren Sitz haben können, besonders häufig aber auf dem Epi- und Perikard, sowie auf der Schleimhaut des Verdauungstraktus zur Beobachtung kommen. Man muß annehmen, daß diese Blutungen, die wir ja auch schon bei der Beschreibung der primären Bubonen kennen gelernt haben, durch die Wirkungen der Pesttoxine auf die Gefäßwandungen entstehen. *Pestseptikämie.*

Ebenso wie von der äußeren Haut, kann die Pestinfektion auch von Schleimhäuten ausgehen. Besonders kommen hier die Schleimhäute der Mund-, Nasen- und Rachenschleimhaut in Betracht. Ziemlich häufig scheinen die Tonsillen die Eintrittspforte des Virus zu bilden (Tonsillarpest).

Die seltene Form der eigentlichen Hautpest äußert sich in der Bildung von Pusteln oder von Karbunkeln. Die Pusteln entstehen als kleine, anfangs gerötete Flecken in der Haut, auf denen sich später Bläschen mit trübem, pestbazillenhaltigem Inhalt und hochrotem Rande bilden und die durch entzündlich veränderte Lymphgefäße mit den nächsten Drüsen verbunden sind. Der Pestkarbunkel ist dem Milzbrandkarbunkel in seiner Entstehung und seinem Aussehen sehr ähnlich, häufig finden sich auch hier Blutungen in dem infizierten Gewebe. Nach Zerfall derartiger Karbunkel können ausgedehnte Geschwürsflächen entstehen, wie sie Abbildung 57 zeigt. Stets schließt sich an die in Rede stehenden primären Hautlokalisationen Bubonenbildung an. Noch seltener als primär sieht man Pestkarbunkel oder Pestpusteln sekundär durch Metastasenbildung entstehen. *Hautpest.*

Die primäre Lungenpest entsteht, wenn auf dem Wege der Inhalation oder von der Mundhöhle aus pestinfiziertes Material in die Luftwege gelangt und in der Lunge die erste Lokalisation des Virus im Körper stattfindet. Meist werden feinste mit Pestbazillen behaftete Tröpfchen, wie sie von Lungenpestkranken ausgehustet werden, die Infektionsquelle darstellen, eine Einatmung infizierten Staubes kommt weniger in Betracht, weil der Pesterreger in trockenem Zustande nur sehr kurze Zeit haltbar ist. Die primäre Pestpneumonie (im Gegensatze zu der sekundären Lungen- *Lungenpest.*

erkrankung, die sich im weiteren Verlaufe jeder Pesterkrankung einstellen kann) entsteht nach anfänglichem Schüttelfrost unter steil ansteigender Temperatur unter dem Bilde der katarrhalischen Lungenentzündung und befällt einen oder auch mehrere Lungenlappen. Der reichliche blutig-seröse Auswurf enthält enorme Mengen von Pestbazillen. In den meisten Fällen erfolgt der Tod unter dem Bilde der Pestseptikämie etwa am dritten Krankheitstage, Genesungen kommen kaum vor.

Pathologisch-anatomisch findet man bei der primären Pestpneumonie entweder isolierte lobuläre oder aber konfluierende lobäre Herde, die Bronchialdrüsen sind meist beträchtlich geschwollen und weisen dieselben Veränderungen auf, wie sie sich in den primären Bubonen bei der Drüsenpest finden.

Sekundäre Erkrankungen des Respirationstraktus sind bei der Pest sehr häufig und können sich an jeden Fall von Bubonenpest anschließen. Sie entstehen als metastatische Pneumonien auf dem Blutwege und gehen zuweilen in Genesung über. Vielfach kommt es auch nur zu ausgedehnten Bronchitiden ohne Bildung größerer Lungenherde: In diesen Fällen können dann noch wochenlang während der Rekonvaleszenz Pestbazillen im Auswurf ausgeschieden werden.

Magen- und Darmpest.

Eine primäre Magen- oder Darmpest kommt beim Menschen nicht vor, wenigstens ist es den darauf gerichteten Bemühungen der Forscher bisher niemals gelungen, für die Möglichkeit einer derartigen Infektionsweise maßgebende Anhaltspunkte (primäre Bubonen der Mesenterialdrüsen) zu finden.

Pestdiagnose.

Die sichere und rasche Diagnose der Pest ist, da sie die Grundlage der internationalen und einzelstaatlichen Maßnahmen zur Bekämpfung der Pest bildet, von größter Wichtigkeit. Sie ist nur möglich mit Hilfe der bakteriologischen Untersuchungsmethoden. Glücklicherweise ist der einwandfreie Nachweis der spezifischen Erreger in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle leicht. Selbstverständlich werden an die Sicherheit der Diagnose besonders hohe Anforderungen gestellt werden müssen, wenn es sich um die Feststellung erster Fälle in einem Lande oder in einem bisher pestfreien Gebiete handelt. Es hängen ja bekanntlich von dem Urteil, ob ein Ort als pestverseucht anzusehen ist, große handelspolitische Konsequenzen ab. In diesen Fällen müssen daher sämtliche zu Gebote stehenden Untersuchungsmethoden herangezogen werden.

Im allgemeinen wird sich die Untersuchung auf Pest folgendermaßen gestalten:

Diagnose beim Lebenden.

1. Pestdiagnose beim Lebenden. Bei allen auf Pest verdächtigen Krankheitsfällen des Menschen, in denen z. B. neben Fieber und starker allgemeiner Ergriffenheit eine schmerzhafte Drüsenschwellung besteht, wird der Gewebssaft der befallenen Drüse zunächst als Untersuchungsmaterial in Frage kommen. Er wird entweder durch Punktion mittelst steriler *Pravaz*scher Spritze oder aber durch breite Inzision der Geschwulst gewonnen, die erfahrungsgemäß auch therapeutisch zu empfehlen ist. Wenn es sich um Pest handelt, wird schon das Deckglasausstrichpräparat bei Alkoholfixierung und Färbung mit Karbolmethylenblaulösung große Mengen typischer polgefärbter Stäbchen erkennen lassen und damit die Diagnose sichern. Sind die Drüsen vereitert, dann sind meist nur wenige, unter Umständen sogar gar keine typischen Bazillen nachweisbar.

Der Drüsensaft wird dann weiter kulturell verarbeitet. Geringe Mengen desselben werden auf der Oberfläche schwach alkalischen, nicht allzu trockenen Agars gleichmäßig ausgebreitet und bei 30° C bebrütet. Ebenso werden Oberflächenausstriche auf fertig gegossenen Gelatineplatten angelegt und bei 22° zum Wachstum angesetzt. Weiterhin werden mit dem verdächtigen Material mehrere Tiere infiziert, und zwar Ratten und Meerschweinchen. In welcher Weise man die Tierversuche ausdehnt, hängt von der Art des Materials ab. Am zweckmäßigsten wird für Meerschweinchen die oben beschriebene kutane Infektion, für Ratten die Impfung mittelst des Schwanzwurzelstiches angewendet. In wichtigen Fällen wird man womöglich eine größere Anzahl Tiere impfen, weil das Untersuchungsmaterial vielleicht nur wenige Pestbakterien enthält und außerdem nicht alle Tiere gleich empfänglich sind.

Auf die Identifizierung der bei den Kulturversuchen gewonnenen Kolonieen, welche den Schlußstein jeder bakteriologischen Pestdiagnose bilden muß, werden wir noch zurückkommen.

Nächst dem Bubonensaft kommt als Untersuchungsmaterial bei der gewöhnlichen Form der Drüsenpest in erster Linie das Blut in Betracht. Die Blutuntersuchung ist besonders dann von Wichtigkeit, wenn trotz bestehenden Pestverdachtes ein Bubo nicht auffindbar oder wenn ein solcher schwer zugänglich oder zur Punktion zu klein ist. Die einfache mikroskopische Untersuchung des Blutes wird nur in seltenen Fällen eine Pestdiagnose ermöglichen, das Blut muß vielmehr nach steriler Entnahme aus der Fingerkuppe oder dem Ohrläppchen in geringen Mengen kulturell verarbeitet werden. Wegen des wechselnden Gehaltes des Blutes an Pestkeimen ist die Entnahme von Blutproben zur kulturellen Untersuchung mehrmals, wenn möglich auch an verschiedenen Tagen zu wiederholen. Sicherer kommt man zum Ziele, wenn durch Venenpunktion oder mittelst eines blutigen Schröpfkopfes größere Mengen Blut entnommen werden. In diesem Falle können selbst geringe Mengen von Pestbakterien dadurch zur Anreicherung gebracht werden, daß mehrere Kubikzentimeter des Blutes mit größeren Mengen schwach alkalischer Nährbouillon vermischt werden, es werden auf diese Weise auch die bakteriziden Wirkungen völlig ausgeschaltet, die jedes unverdünnte Blut auf die Bakterien ausübt und die dem Wachstum der Pestbazillen auf den einfach mit dem verdächtigen Blut beschickten Agarplatten immerhin hinderlich sind. Außer der kulturellen Verarbeitung des Blutes sind größere Mengen desselben direkt Ratten intraperitoneal zu injizieren.

Bei Fällen von Hautpest wird der Inhalt der Pestpusteln oder der Gewebssaft der Karbunkel als Untersuchungsmaterial dienen, bei Fällen von primärer Pestpneumonie das Sputum. Die Verarbeitung aller dieser pestverdächtigen Objekte geschieht nach der oben kurz skizzierten Weise durch die mikroskopische Untersuchung, Kultur- und Tierversuche.

Inwieweit die Untersuchung des Blutserums Pestkranker auf spezifische Agglutinine die Pestdiagnose sichern kann, werden wir später sehen.

Diagnose bei der Leiche.

2. Bei der Leiche kommt außer Bubonensaft und Blut namentlich der Gewebssaft der Milz und der Lungen für die Untersuchung in Betracht. In unklaren Fällen ist eine vollständige Sektion zu machen und dabei besonders auf das Verhalten der Rachenorgane, sowie aller,

auch der versteckt liegenden Drüsengruppen zu achten. Auch ist dem etwaigen Vorhandensein von Blutungen (namentlich im Peri- und Epikard, sowie in den Schleimhäuten des Verdauungstraktus) besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Auch hier sind neben mikroskopischer Untersuchung Kultur- und Tierversuche mit Blut oder mit dem Gewebssaft der verdächtigen Organe anzustellen.

Untersuchung pestverdächtiger Tierkadaver.

3. Die Untersuchung pestverdächtiger Tierkadaver erfolgt im allgemeinen nach denselben Prinzipien, die für die Untersuchung von menschlichen Pestleichen gelten. Wenn frische Kadaver von Pest-Ratten, -Mäusen oder -Katzen — um diese Tierarten wird es sich in der Praxis meist handeln — zur Untersuchung kommen, so wird schon die mikroskopische Untersuchung des Gewebssaftes der Milz, der Leber oder geschwollener Drüsen deutliche polgefärbte Stäbchen erkennen lassen und die Kultur- und Tierversuche werden bald die Diagnose entscheiden. Man muß sich bei diesen Untersuchungen gegenwärtig halten, daß es sich meist um Fütterungspest handelt und muß deshalb besonders auf die Submaxillar- und Auriculardrüsen achten.

Sind die Kadaver schon stark verfault, dann kann die Diagnose sehr schwierig werden und möglicherweise trotz des Vorhandenseins von Pest negativ ausfallen. In diesen Fällen wird am ehesten noch die Verreibung von Organsäften auf der rasierten Bauchhaut des Meerschweinchens zum Ziele führen, die, wie schon früher erwähnt, einer spezifischen Anreicherungsmethode für Pestbazillen gleichkommt. Was die Kulturverfahren betrifft, so sieht man bei bakteriell stark verunreinigtem Material häufig die besten Resultate bei der Züchtung auf Gelatineplatten, die man bei Eisschranktemperatur hält. Die Pestbakterien entwickeln sich unter diesen Umständen noch, während die Fäulnisbakterien in ihrem Wachstum zurückgehalten werden.

Identifizierung verdächtiger Kulturen.

Besondere Sorgfalt ist bei verdächtigen Kolonieen, die aus Tierkadavern gezüchtet werden, der Identifizierung der Kulturen zuzuwenden, denn es gibt zahlreiche für Ratten und Mäuse pathogene Bakterien, die morphologisch und auch kulturell dem Pesterreger äußerst ähnlich sind.

Wenn eine Kultur, die aus pestverdächtigem Material gewonnen wurde, als Pestkultur angesprochen werden soll, dann muß sie zunächst folgende Anforderungen erfüllen: sie muß unbeweglich sein, im mit Methylenblau gefärbten Ausstrichpräparat deutliche Polfärbung erkennen lassen, nach der *Gram*schen Methode entfärbt werden. Sie muß in Bouillon (bzw. im Agarkondenswasser) Kettenbildung und auf Gelatine sowie auf Agar ausgesprochene Randbildung um die Einzelkolonieen aufweisen. Ferner muß sie Ratten und Meerschweinchen unter dem typischen Bilde in wenigen Tagen töten. Als sicherstes Identifizierungsmittel dient auch für die Pestbazillen ein hochwertig agglutinierendes Pestserum, das am zweckmäßigsten an Pferden hergestellt wird. Die Methodik der Agglutinationsversuche ist die gleiche, wie sie im Kapitel „Serumdiagnostische Untersuchungsmethoden“ ausführlich besprochen wurde. Die orientierende Agglutinationsprobe dient zur Auswahl der verdächtigen Kolonieen, entscheidend aber ist die quantitative Agglutinationsprüfung der aus der einzelnen Kolonie gewonnenen Reinkultur, die bis zur Titergrenze des Serums positive makroskopisch sichtbare Häufchenbildung erkennen lassen muß — bei negativem Ausfall der unerläßlichen Kontrollproben.

Im Anschluß hieran sei noch kurz die Serumdiagnostik der Pest am Lebenden besprochen. Ebenso wie beispielsweise beim Typhus lassen sich auch bei der Pest die während der Krankheit im Blutserum der Erkrankten auftretenden spezifischen Agglutinine zu einer retrospektiven Diagnose heranziehen. Beweisend ist schon ein positiver Ausfall der Reaktion bei fünf- oder zehnfacher Verdünnung des Serums, denn das Blutserum normaler Menschen wirkt nicht einmal in unverdünntem Zustande auf den Pestbazillus agglutinierend. Für die Erkennung der Krankheit leistet die Serumdiagnostik allerdings nicht viel, denn die agglutinierende Fähigkeit des Blutes Pestkranker tritt nicht konstant und meist auch erst dann auf, wenn die Diagnose anderweit bereits sichergestellt ist. Ein negativer Ausfall der Agglutinationsprobe ist niemals gegen die Diagnose Pest verwertbar, ein positiver Befund kann aber immerhin wertvoll sein, namentlich wenn es sich um die nachträgliche Erkennung bereits abgelaufener Fälle handelt. *Serumdiagnostik beim Kranken.*

Wenn wir die für die Epidemiologie der Pest gewonnenen Erfahrungen überblicken, so hat uns über viele Punkte, die früher dunkel erschienen, die Tatsache aufgeklärt, daß die Pest vorzugsweise eine Erkrankung der Ratten ist und daß diese Tiere auch für die Verbreitung der Krankheit unter den Menschen eine wichtige, ja ausschlaggebende Rolle spielen. *Epidemiologie.*

Es gibt, soweit unsere heutigen Kenntnisse reichen, vier endemische Pestherde, von welchen aus sich die Krankheit zeitweise epidemisch ausgebreitet hat. Der erste dieser Herde liegt in den östlichen weltabgelegenen Teilen des Himalaya, die mit dem Flußgebiet des Yünnan in Verbindung stehen. Von diesem Herd ist anscheinend die große Epidemie von Hongkong (1894) ausgegangen. Ein zweiter Herd, der vielleicht mit dem erstgenannten in Verbindung steht, wird im westlichen Teil des Himalaya angenommen, er ist wahrscheinlich der Ausgangspunkt des großen Seuchenausbruches gewesen, der in Bombay (1896) erfolgte und jetzt noch nicht zum Erlöschen gekommen ist. Einen dritten Pestherd haben wir in der gar nicht so weit von Europa abgelegenen, aber doch sehr unzugänglichen Gegend von Zentralarabien bis nach Mesopotamien hin. Auf diesem letzteren sind wahrscheinlich die Erkrankungen, die in Samarkand, am Schwarzen Meer und in Persien vorgekommen sind, zurückzuführen. Der vierte endemische Herd schließlich wurde 1898 im Innern von Afrika durch *R. Koch* aufgefunden. Er liegt am Quellgebiet des weißen Nil in Uganda und ist, wie die Pestausbrüche in Lindi und Zanzibar gezeigt haben, für die Verschleppung der Seuche nach unserer ostafrikanischen Kolonie von Bedeutung. *Endemische Pestgebiete.*

Überall, wo die Pest sich von diesen endemischen Gebieten aus verbreitet hat, ist sie den großen Verkehrsstraßen gefolgt. Wenn sie in fremde Länder verschleppt wurde, so waren es immer die Hafenstädte, in denen sie zuerst auftrat. Diese Erfahrung läßt uns die große Bedeutung des überseeischen Verkehrs für die Ausbreitung der Krankheit erkennen, sie gibt uns aber andrerseits, wie wir später sehen werden, eine sichere Handhabe, wie wir wirksame Vorbeugungsmaßregeln gegen ihre Einschleppung treffen können. Im Gegensatz zur Cholera, deren Epidemieen so oft explosionsartig einsetzen, ist die Ausbreitung der Pest, wenn keine Bekämpfung stattfindet, dadurch charakterisiert, daß fast immer ein langsames Anschwellen der Epidemie von einzelnen Zentren *Bedeutung des überseeischen Verkehrs.*

aus erfolgt, dann findet sich eine Zeit der intensivsten Ausbreitung und schließlich ein ganz allmähliches Zurückgehen der Seuche. Wo die Pest aber einmal festen Fuß gefaßt hat, da ist sie, wenn die allgemeinen hygienischen Verhältnisse einen günstigen Boden für sie abgeben, sehr schwer auszurotten. Ein klassisches Beispiel hierfür bietet Bombay, wo trotz der größten Anstrengungen der Regierung ein Erlöschen der Seuche seit 10 Jahren nicht erzwungen werden kann.

Das Wasser spielt keine Rolle bei der Übertragung der Pest, ebenso kommen den klimatischen Faktoren keine nennenswerten Einflüsse zu, wenngleich ein feuchtes und nicht allzu heißes Klima die Ausbreitung eher begünstigt, als große Trockenheit und hohe Lufttemperaturen.

Bedeutung des pestkranken Menschen.

Als Ansteckungsquellen kommen der pestkranke Mensch und die pestinfizierte Ratte in Frage. Was zunächst die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch anbelangt, so sind die unkomplizierten Fälle von Drüsenpest verhältnismäßig wenig gefährlich, da hier die Infektionserreger nicht in die Außenwelt gelangen. Auch wenn die Bubonen durchbrechen, ist, wie die Erfahrungen der Pesthospitäler lehren, die Gefahr der Infektion durch den Eiter nur gering, weil in diesem späten Stadium der Buboneneiter keine oder nur wenig virulente Pestbazillen enthält. Infektiös sind dagegen die schweren septikämischen Fälle, bei denen Pestbazillen mit allen Se- und Exkreten des Körpers (Sputum, Fäces, Harn, terminales Lungenödem) entleert werden. Als besonders gefährlich in dieser Hinsicht müssen aber die Fälle von Pestpneumonie gelten, bei denen die Kranken durch tröpfchenförmige Verspritzung ihres reichlichen dünnflüssigen Auswurfes beim Husten geradezu enorme Mengen Bazillen in ihrer Umgebung ausstreuen.

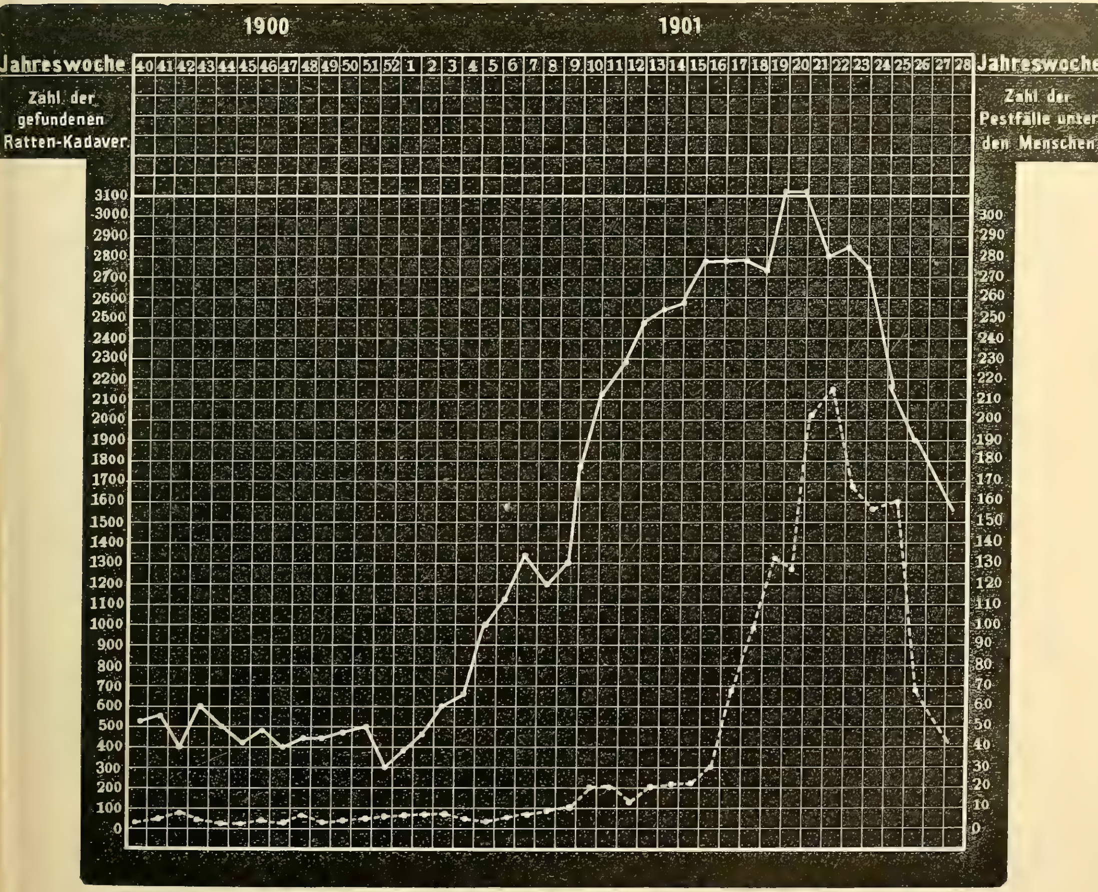
Die indirekte Übertragung des vom kranken Menschen stammenden Krankheitsstoffes kann durch infizierte Wäsche und durch Gebrauchsgegenstände erfolgen. Diese Form der Infektion ist in den überfüllten und schmutzigen dunklen Wohnungen, die wir in den endemisch durchseuchten Ländern überall treffen, überaus häufig. Die epidemiologischen Erfahrungen dortselbst lassen sehr deutlich den Einfluß der infizierten Wohnungen erkennen und geben auch sehr einfache Erklärungen für das häufig beobachtete Auftreten neuer Fälle in Häusern, wo vor längerer Zeit Pestkranke gelegen hatten. Das Virus hält sich im Schmutz dieser Wohnungen, wo es vor Austrocknung und Licht ziemlich geschützt ist, mehrere Wochen lang.

Bedeutung der Ratten für die Epidemieen.

Außer dem kranken Menschen spielen, wie bereits erwähnt, bei der Ausbreitung der Pest die Ratten eine ungeheuer wichtige Rolle. Mäuse kommen weniger in Frage. In den Heimatsländern der Pest geht vielfach dem Ausbruch der Krankheit unter den Menschen ein Massensterben der Ratten voraus und wird auch von den Eingeborenen in Pestländern als ein Warnungszeichen betrachtet: wo viele tote Ratten gefunden werden, verlassen z. B. die Einwohner gewisser pestverseuchter Distrikte von Zentralafrika ihre Hütten und siedeln sich an anderen Stellen neu an. Unter den Ratten verbreitet sich die Seuche sehr schnell, weil diese Tiere die Gewohnheit haben, die verendeten oder kranken Artgenossen anzufressen. Die in Fig. 58 wiedergegebene Tabelle demonstriert sehr deutlich, wie die Zahl der menschlichen Pestfälle mit der Zahl der als pestverendet aufgefundenen Ratten in einem indischen

Bezirke stieg und fiel. Die pestkranken Ratten zeigen ein sehr auffallendes Benehmen, sie verlassen ihre Schlupfwinkel und bewegen sich wie trunken und ohne Furcht vor den Menschen auf den Straßen und in den Häusern. Sie verenden dann meist schnell und plötzlich und bieten das ausgesprochene Bild der Freßpest mit den charakteristischen Halsbubonen.

Fig. 58.



Beziehungen der Rattensterblichkeit (ausgezogene Linie) zur Pestmortalität des Menschen (punktierte Linie).

Besondere Bedeutung kommt den Schiffsratten zu. Durch diese wird am häufigsten die Pest in andere Länder verschleppt. Das lehrt uns die Verfolgung der Pestausbrüche der letzten Jahrzehnte überzeugend. Überall, wohin die Pest verschleppt wurde — und dies trifft für fast alle größeren Häfen der Welt zu — zeigte sie sich zuerst als Rattenkrankheit. Überall traten die ersten menschlichen Erkrankungsfälle im Hafen selbst unter den bei dem Löschen der Ladung beschäftigten Arbeitern auf. Die frühzeitige Erkennung der Rattenpest auf Schiffen

ist daher, wie wir später sehen werden, die wichtigste Forderung für die Fernhaltung der Seuche von unseren Häfen.

Wie die Übertragung der Pest von den Ratten auf den Menschen stattfindet, dafür gibt es verschiedene Möglichkeiten. Eine Infektion kann durch direkte Berührung der toten Ratten erfolgen. Wahrscheinlich sind auch die Exkrete der kranken Ratten (Fäces und Urin) als Infektionsquellen für den Menschen von Bedeutung. Mit ihnen werden große Mengen von Pestbazillen in Wohnungen, auf Schiffen usw. verbreitet und können sich in ihnen längere Zeit halten. Über die Bedeutung, die den Rattenflöhen bei der Verbreitung der Pest zukommt, war schon gesprochen. Wir hatten gesehen, daß sie für die Übertragung der Pest von der Ratte auf den Menschen jedenfalls nicht hoch einzuschätzen ist. Daß Ungeziefer (Flöhe, Fliegen, Wanzen) Pestbazillen, die an ihrem Körper haften, gelegentlich auf Menschen und Tiere übertragen können, kann a priori nicht geleugnet werden.

Bedeutung der Ratten für endemische Gebiete.

Wenn wir uns nun noch fragen, wie sich in den endemisch verseuchten Ländern die Pest hält, so geben uns auch hier die bezüglich der Rattenpest gemachten Beobachtungen Aufschluß. Während der zwischen den einzelnen Epizootieen liegenden Zeiträume hält sich die Pest unter denjenigen Ratten, die eine größere Widerstandsfähigkeit haben, wahrscheinlich in Form chronischer oder latenter Fälle. Eine neue Epizootie beginnt erst dann von diesen Tieren aus, wenn sich durch Heranwachsen einer neuen, noch nicht durchseuchten Generation oder durch Zuwanderung neuer Ratten wieder empfängliche Tiere in großer Anzahl vorfinden. Dann kommen von Zeit zu Zeit auch wieder einzelne Übertragungen auf den Menschen vor. Diese Einzelerkrankungen, bei denen sich eine Infektion durch einen pestkranken Menschen in den von Ratten stark heimgesuchten Häusern nicht nachweisen läßt, sind charakteristisch für die Pestepidemiologie.

Bekämpfung und Prophylaxe.

Bei der hervorragenden Bedeutung, welche der Pest in handels- und verkehrspolitischer Hinsicht zukommt, ist es erklärlich, daß sehr energische Maßregeln gegen die Einschleppung und Verbreitung der Seuche von den bedrohten Staaten angewandt werden. Die internationalen Maßnahmen, die von den Mächten vereinbart sind, sind auf der Pariser Konvention 1903 wesentlich milder gestaltet worden, weil unsere fortschreitende Erkenntnis über die Übertragung der Seuche uns langdauernde Quarantänen, Zurückweisung aller möglichen, früher als „giftfangend“ verdächtigen Waren u. dgl. als überflüssig und daher für Handel und Verkehr verderblich erkennen ließ. Eine wichtige Forderung der international vereinbarten Abmachungen ist diejenige, daß die einzelnen Staaten fortlaufend über etwaige Pesterkrankungen auch der anderen Länder gegenseitig unterrichtet und dadurch in die Lage versetzt werden, gegebenenfalls rechtzeitig Vorsorge zu treffen. Trotzdem wird sich eine Einschleppung der Pest nach Europa bei den heutigen ausgedehnten Verkehrsbeziehungen nicht immer vermeiden lassen, man muß vielmehr in den Hafenstädten immer mit ihr rechnen und demgemäß auf der Hut sein. Die einzelstaatlichen Maßnahmen gegen die Einschleppung durch den Schiffsverkehr beschränken sich auf die Beobachtung der Schiffe, die aus als pestverseucht gemeldeten Ländern kommen. Derartige Schiffe werden, wenn auf ihnen ein Pestfall vorkam oder wenn Rattenpest festgestellt wurde, 5 Tage in Quarantäne gelegt, die Passagiere isoliert oder beobachtet, das Schiff selbst aber wird

von Ratten befreit und die Ladung und die Effekten der Reisenden desinfiziert. Der Schwerpunkt der Pestbekämpfung liegt nicht in internationalen, sondern in den innerstaatlichen Maßnahmen, die getroffen werden, sobald Pestfälle eingeschleppt sind.

Als Grundlage der Pestprophylaxis gilt die sichere und schnelle Diagnose der Krankheit, die nur durch die bakteriologische Untersuchung gewährleistet werden kann. Behufs sicherer Entscheidung in zweifelhaften Fällen müssen an Zentralstellen ständige Laboratorien vorhanden sein, in denen jederzeit diagnostische Untersuchungen von bestimmten, besonders in der Pestdiagnose ausgebildeten Sachverständigen ausgeführt werden können. Es stehen fliegende Pestlaboratorien zur Verfügung, die sofort den an Ort und Stelle zu sendenden Bakteriologen beizugeben sind.

Nach erfolgter Einschleppung der Pest in ein Land hat die Prophylaxe eine zweifache Aufgabe: 1. die Verhütung weiterer Infektionen von Mensch zu Mensch, namentlich die Verhütung des Ausbruches einer Lungenpestepidemie, und 2. Bekämpfung und Ausrottung der Rattenpest.

Maßnahmen gegen menschliche Pestfälle.

Die gesetzlichen Vorschriften (in Deutschland das Reichsseuchengesetz und dessen Ausführungsbestimmungen) fordern in erster Linie Meldepflicht aller Pestfälle und auch aller pestverdächtigen Erkrankungen, sowie obligatorische Leichenschau der unter pestverdächtigen Erscheinungen Verstorbenen. Alle Pestkranken sind auf das strengste zu isolieren. In gleicher Weise sind — natürlich gesondert von den notorisch Kranken — alle verdächtigen Fälle abzusondern oder unter Beobachtung zu stellen. Unter diesen haben wir wieder zwei Gruppen zu unterscheiden, die, voneinander getrennt, mindestens 5 Tage lang (entsprechend der Inkubationszeit) zu beobachten sind: 1. „Krankheitsverdächtige", Personen, die schon irgendwelche pestverdächtige Erscheinungen bieten, bei denen aber die Diagnose durch die bakteriologische Untersuchung noch nicht gesichert ist, und 2. „Ansteckungsverdächtige", Personen, die zwar völlig gesund sind, die aber mit Pestkranken in Berührung waren. Pestkranke, die genesen sind, müssen solange streng isoliert bleiben, bis die mehrfache bakteriologische Untersuchung sicher bewiesen hat, daß sie keine Pestbazillen mehr ausscheiden. Die Absonderung ist in besonderen Hospitälern (Barackenlazaretten) vorzunehmen. Mit der Isolierung des Pestkranken hat die Desinfektion aller seiner Ausscheidungen, Wäsche und sämtlicher Gebrauchsgegenstände sowie der ganzen Wohnung Hand in Hand zu gehen.

Bekämpfung der Rattenpest.

Der zweite Teil der praktischen Pestbekämpfung besteht in den gegen die Rattenpest einzuleitenden Vorkehrungen. Namentlich in den Hafenanlagen, wo die Ratten in den Getreidespeichern überall weit verbreitet sind, müssen alle nur irgend Erfolg versprechenden Maßnahmen zur Dezimierung dieser für die Pestverbreitung so eminent wichtigen Nager angewendet werden. Bei größerer Ausdehnung der Rattenpest hat sich ihre Bekämpfung auf ganze Stadtviertel oder die ganzen Städte zu erstrecken. Die Erfahrungen in Bombay und auch in Alexandrien haben allerdings gelehrt, daß die Vernichtung der Ratten eine überaus schwierige Aufgabe ist. Aber man darf sich dadurch nicht abhalten lassen, sie mit allen Mitteln (Vernichtung der Brutstätten, Zerstörung der Schlupfwinkel, Gifte, Lockmittel mit rattenpathogenen Bakterien usw.) anzustreben, und man wird, wenn man diese Maßnahmen lange Zeit und gleichzeitig in weiten Distrikten durchführt, mit der Zeit auch Erfolge sehen. Für

Schiffe haben wir in dem Generatorgas (Gasgemenge aus Kohlenoxyd und Kohlensäure) und in dem Claytongas (Schwefeldioxyd) Mittel, die sämtliche Ratten des Schiffes zu töten vermögen. Diese Gase werden in besonderen Apparaten (dem *Nocht-Giemsa*schen und dem „Clayton“-Apparat) erzeugt und dringen überall hin. Allerdings muß die Entrattung der Schiffe von Zeit zu Zeit wiederholt werden, da sich in jedem Hafen von neuem Ratten auf dem Schiff einfinden. Den genannten Apparaten kommt für die Vernichtung der Schiffsratten und damit auch für die Verhütung der Pestverbreitung eine große Bedeutung zu.

Pest-immunität. Durch einmaliges Überstehen der Pest erwirbt der Mensch eine Immunität, die meist für lange Zeit andauert. Nur selten wird beobachtet, daß dieselben Personen mehrmals an Pest erkranken, die späteren Erkrankungen pflegen jedoch dann meist sehr leicht zu verlaufen. Diese Erfahrung ist sehr alt und führte schon früh zu dem Grundsatz, in den Pestspitälern als Krankenwärter vorzugsweise solche Leute anzustellen, die als Zeichen überstandener Pest Narben von alten durchgebrochenen Pestbubonen aufwiesen. Auf frühe Zeiten datieren auch schon die ersten Versuche zurück, die eine Schutzimpfung des Menschen gegen die Pest zum Ziele hatten. Am Ende des 18. Jahrhunderts wurde bereits eine der Blatterninokulation analoge künstliche Einimpfung des Pestgiftes empfohlen. Mit Pesteiter infizierte Baumwolle wurde den zu immunisierenden Menschen auf die unverletzte Haut des Armes gebunden. Der Erfolg derartiger Maßnahmen war aber begreiflicherweise ein sehr schlechter, es starben sehr viele der Behandelten an der Pest, und die Methode wurde darauf verlassen.

Bevor wir zu der Methodik und den Aussichten der heute in Betracht kommenden Pestschutzimpfungsverfahren übergehen, müssen zum leichteren Verständnisse in kurzen Zügen die Ergebnisse der Untersuchungen besprochen werden, welche die Immunisierung von Tieren gegen die Pest bezweckten.

Immunisierung von Tieren. Es gelingt, durch Infektion mit lebenden, schwach virulenten Kulturen Tieren gegen die Pest einen ziemlich hohen Immunitätsgrad zu verleihen. Die Tiere — Affen, Meerschweinchen, Ratten — machen eine mit deutlicher Bubonenbildung einhergehende leichtere Pesterkrankung durch und vertragen, wenn sie nach mehreren Wochen oder Monaten auf ihre Immunität geprüft werden, die vielfach tödliche Dosis einer virulenten Kultur selbst bei intraperitonealer Einverleibung. Die sichere und gleichmäßige Abschwächung der Virulenz der Pestkulturen ist allerdings nicht immer von Erfolg begleitet, man hat dieselbe zu erreichen gesucht durch Einwirkung höherer Temperaturen (50° C), ferner durch Zusatz von Chemikalien (Karbolsäure usw.), sowie durch langdauernde Züchtung der Kulturen bei 38—40° C. Die einzelnen Peststämme verhalten sich hier ganz verschieden: während einzelne Stämme bis unmittelbar vor ihrem Absterben ihre alte Virulenz beibehielten, gelang eine Virulenzverminderung bei anderen leicht. Auch den verschiedenen Tierarten gegenüber ist die Virulenz der so behandelten Kulturen meist eine ungleiche. Stämme, die für Meerschweinchen völlig apathogen geworden sind, können z. B. Affen in geringen Dosen akut töten.

Auch durch die Vorbehandlung mit abgetöteten Kulturen gelingt bei mehrfachen Injektionen die Immunisierung von Ratten, doch hat nach

den Untersuchungen von *Kolle* und *Otto* die auf diese Weise erzielte Immunität keinen so hohen Grad wie diejenige, welche durch Injektion von lebenden abgeschwächten Kulturen gewonnen wurde. Die Abtötung der Kulturaufschwemmungen muß, wenn anders der immunisierende Effekt nicht verloren gehen soll, äußerst vorsichtig erfolgen; am meisten empfiehlt sich eine einstündige Erwärmung auf 65° C.

Wie bei jeder aktiven Immunisierung tritt der Impfschutz etwa 4 Tage nach der Injektion ein und ist erst nach etwa 7—10 Tagen voll entwickelt. Seine Dauer ist etwa auf mehrere Monate zu bemessen.

Schutzimpfung des Menschen.

Für die Schutzimpfung des Menschen, für die naturgemäß die Anwendung lebender Kultur nicht in Betracht kommt, solange wir keine sicheren Abschwächungsmethoden kennen, sind verschiedene Arten von Impfstoff empfohlen worden.

Haffkine verwendete Bouillonkulturen, die 6 Wochen lang bei 25 bis 30° C gezüchtet und dann durch einstündiges Erhitzen auf 65° C abgetötet wurden. Wenn die Prüfung durch Aussaat auf Agarplatten Sterilität ergeben hatte, dann wurde 0·5% Phenol zugefügt. Der Gehalt der Flüssigkeit an Bakterienleibern wurde nach dem Grade der Trübung im Vergleiche zu einer bekannten Testflüssigkeit abgeschätzt. Die Injektionsdosis sollte für Erwachsene 2—3·5 *ccm*, für Kinder unter 10 Jahren 0·1—0·5, für ältere Kinder 1·0—2·0 *ccm* betragen, doch wurden diese Dosen später wesentlich erhöht (bis zu 20 *ccm* für Erwachsene). 10 Tage nach der ersten Impfung sollte eine zweite mit größerer, je nach der ersten Reaktion zu bemessender Dosis vorgenommen werden. Die Reaktion, welche einer derartigen Impfung folgt, ist individuell verschieden; meist besteht sie in Temperatursteigerung (bis 39° C), allgemeinem Unwohlsein und Kopfschmerz, Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Impfstelle. Nach 24—48 Stunden sind diese Erscheinungen meist abgelaufen.

Die deutsche Pestkommission ging bei der Bereitung des von ihr empfohlenen Impfstoffes von frischen, möglichst virulenten Pestagarkulturen aus, die in Bouillon oder Kochsalzlösung abgeschwemmt und 1—2 Stunden bei 65° C abgetötet werden. Nachher wurde der Aufschwemmung 0·5% Phenol zugefügt. Dieser Impfstoff hat dem Bouillon-Impfstoff gegenüber die Vorteile, daß er gleichmäßiger dosiert, bezüglich seiner Reinheit besser geprüft und auch im großen leichter hergestellt werden kann. Eine Impfdosis für Erwachsene entspricht einer ganzen Agarkultur. Die Reaktionen sind nach der Injektion dieses Impfstoffes deutlich ausgesprochene. Die immunisierende Wirkung des Agarimpfstoffes ist, wie vergleichende Tierversuche bewiesen, derjenigen des Bouillon-Impfstoffes überlegen. Diese Tatsache ist hauptsächlich dadurch zu erklären, daß in der vorgeschriebenen Dosis des ersteren weit mehr Bakterienleiber enthalten sind, als in derjenigen des Bouillon-Impfstoffes — und nur in den Bakterienleibern ist die immunisierende Substanz enthalten — und ferner wohl auch dadurch, daß in der Bouillonkultur während des langen Wachstums die Virulenz der Pestbakterien sehr abgenommen hat, während für den Impfstoff der deutschen Pestkommission vollvirulente Agarkulturen verwendet werden.

Eine weitere Schutzimpfungsmethode ist von *Lustig* und *Galeotti* empfohlen worden. Diese Autoren extrahierten nach Behandlung von Pestkulturen mit schwacher Kalilauge die immunisierenden Substanzen

aus den Bakterienleibern. Durch Trocknung entsteht ein Impfpulver, das genau dosierbar und lange Zeit haltbar ist. Als Injektionsdosis wird für einen Erwachsenen 2—3 *mg* der Substanz, in Wasser gelöst, angegeben.

Terni und *Bandi* empfahlen zur Injektion das bei 50° fraktioniert sterilisierte und mit 0·5% Phenol, 0·25% Natriumkarbonat und 0·75% Kochsalz versetzte Peritonealexsudat pestinfizierter Meerschweinchen, *Shiga* wendet eine kombinierte Behandlung mit abgetöteten Kulturen und Pestserum an, wodurch die Reaktionen bedeutend gemildert werden sollen.

Wenn auch alle diese Verfahren im Tierversuch zweifellos immunisierende Wirkungen erkennen lassen, so kommen doch für die praktische Durchführung von Schutzimpfungen an Menschen nur die beiden erstgenannten Methoden in Betracht, abgesehen von der Verwendung lebender abgeschwächter Kulturen, die ja zweifellos am wirksamsten sein würde.

Erfolge der Pestschutzimpfung in Indien.

Mit dem *Haffkine*schen Impfstoff sind in Indien sehr umfangreiche Impfungen ausgeführt worden. Die von *Haffkine* selbst u. a. mitgeteilten sehr günstigen Ergebnisse konnten allerdings von anderen Beobachtern nicht völlig bestätigt werden, immerhin geht aber aus dem großen statistischen Material hervor, daß die Schutzimpfung gewisse Erfolge hat. Es erkrankten zwar 4—20% der Geimpften, aber der Krankheitsverlauf ist bei den Geimpften nach dem übereinstimmenden Urteil der indischen Ärzte ein wesentlich leichterer und der tödliche Ausgang ist seltener. Über die Dauer des erreichten Impfschutzes sind einwandfreie Beobachtungen noch nicht festgestellt. Nach den Nachforschungen, welche die indische Pestkommission anstellte, muß man annehmen, daß er nur verhältnismäßig kurze Zeit, höchstens 6 Monate, anhält.

Mit dem Impfstoff der deutschen Pestkommission sind Schutzimpfungen in größerem Maßstabe bis jetzt nicht ausgeführt worden, ein Urteil über dessen Wirksamkeit auf Grund praktischer Erfahrungen am Menschen kann also noch nicht gefällt werden.

Von einem idealen Pestschutzimpfungsverfahren sind wir also zurzeit noch weit entfernt. Die aktive Immunisierung des Menschen kann uns zwar zu Zeiten von Pestepidemieen ein wertvolles Unterstützungsmittel für die Bekämpfung der Seuche bieten, sie kann aber keinesfalls die anderen Bekämpfungsmaßnahmen entbehrlich machen. Sie käme wohl in erster Linie in Betracht, wenn es sich um den Schutz von kleineren Bevölkerungspruppen, an Bord von Schiffen, in Kasernen, eventuell auch von Bewohnern von Pesthäusern handelt. Empfehlenswert ist sie aber für besonders exponierte Personen, Ärzte, Krankenpfleger und Menschen, die mit der Reinigung von Pesthäusern zu tun haben.

Pestserum.

Wo es darauf ankommt, beim Menschen einen unmittelbar nach der Impfung wirksamen Impfschutz zu erzielen, ist die passive Immunisierung heranzuziehen, d. h. es sind dem Menschen die Schutzstoffe, die sein Organismus bei der aktiven Immunisierung selbst bilden muß, mit dem Blutserum gegen Pest immunisierter Tiere fertig gebildet einzuverleiben.

Wenn man Tiere zuerst mit abgetöteten, dann mit lebenden Pestkulturen in steigenden Dosen längere Zeit vorbehandelt, dann erhält man schließlich ein Serum, das neben den spezifischen Agglutininen, deren Verwendung in der Pestdiagnostik bereits besprochen wurde, auch spezifische Bakteriolysine in großen Mengen enthält. Diese Stoffe,

die ebenso wie beispielsweise die spezifischen Cholera- und Typhusbakteriolysine die Erreger im Organismus aufzulösen imstande sind, sind die wirksamen Substanzen des Pestserums. Verschiedene derartige Präparate sind im Handel erhältlich. Die Wertbestimmung des Serums geschieht so, daß man Ratten (Mäuse eignen sich weniger!) abgestufte Mengen des Serums, und zwar jede Dosis 2 Tieren, intraperitoneal einspritzt und sie gleichzeitig durch Schwanzwurzelstich infiziert. Die niedrigste noch wirksame Dosis stellt den Titer des Serums dar.

Das „Pariser Pestserum“ wird im Institut Pasteur von *Roux* und *Dujardin-Beaumetz* durch Immunisierung von Pferden gewonnen, das „Berner Pestserum“ wird im *Tavel*schen Institute in Bern ebenfalls an Pferden hergestellt. *Lustig* behandelt Pferde mit seinem aus Pestkulturen gewonnenen Nukleoprotein und will dadurch ein Serum erzielen, das abgesehen von seinen bakteriziden Eigenschaften auch antitoxisch wirken soll. Ein vorwiegend antitoxisch wirkendes Serum will *Markl* dadurch hergestellt haben, daß er Tiere mit den in Bouillonkulturen gebildeten löslichen Pesttoxinen behandelte. Wie wir bereits früher sahen, ist die Bildung löslicher Pesttoxine bisher nicht erwiesen, deshalb muß man auch der Wirksamkeit eines derartigen antitoxischen Pestserums sehr skeptisch gegenüberstehen. Bisher sind jedenfalls keinerlei Erfahrungen mitgeteilt worden, welche die Angaben *Markls* bestätigen.

Wirksamkeit des Pestserums im Tierversuch.

Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit der genannten Pestsera im Tierversuch haben ergeben, daß dem Pariser und dem von *Tavel* hergestellten Serum ausgesprochen bakterizide Eigenschaften zukommen. Wenn man Meerschweinchen oder Ratten vor der Infektion oder gleichzeitig mit derselben eine wirksame Dosis des Pestserums intraperitoneal injiziert, so gelingt es bei dem größten Teil der Tiere, den Tod selbst bei der Anwendung der mehrfach tödlichen Menge von Pestkultur zu verhindern. Es tritt also zweifellos eine Schutzwirkung zutage. Anders hingegen ist es, wenn die Serumdosis nach erfolgter Infektion gegeben wird. Hier wirkt das Serum nur, solange die Pestbazillen sich noch nicht im Körper verbreitet haben, also nur in den ersten Stunden nach der Infektion. Sobald sich die Erreger aber in den Drüsen und Organen oder bei der Inhalationspest in dem Lungengewebe angesiedelt haben, ist das Serum nicht imstande, den Tod der Tiere zu verhindern, es wirkt hier nicht lebensrettend, sondern höchstens lebensverlängernd. Von einer eigentlichen Heilwirkung kann also nicht die Rede sein.

Pestserum als Prophylaktikum beim Menschen.

Genau so liegen die Verhältnisse beim Menschen. Auch hier ist das Pestserum von Nutzen zur Erzielung einer passiven Immunität und es ist daher auch für Schutzimpfungen bereits in großem Maßstabe verwendet worden. Die vom Institut Pasteur für die Schutzimpfung empfohlenen Dosen betragen 10—20 *ccm* des Serums. Der Injektion folgen häufig Gelenkschmerzen und urticariaähnliche Hautausschläge, Folgeerscheinungen, wie wir sie ja bekanntlich auch nach der Injektion größerer Mengen Diphtherieserums oft auftreten sehen und die in erster Linie als Reaktion des Körpers auf die Einverleibung des artfremden Eiweißes aufzufassen sind.

Wie bei jeder passiven Immunisierung tritt der Impfschutz sofort ein, er ist aber nur von kurzer Dauer. Ganz abgesehen von der Schwierigkeit der Beschaffung großer Mengen des Serums und von dem

hohen Preis, kommt aus diesem Grunde eine passive Immunisierung nur für kleine Verhältnisse in Betracht, wo eine drohende Gefahr eine sofortige Immunisierung notwendig macht, z. B. bei den Passagieren und Mannschaften von pestinfizierten Schiffen, bei Ärzten, Pflegern und Angehörigen pestkranker Menschen usw. In bezug auf die Höhe und die Dauer des Impfschutzes ist jedenfalls die aktive Immunisierung des Menschen der passiven weit überlegen. Vielleicht ist die Kombinierung der beiden Immunisierungsarten geeignet, die Vorteile und Nachteile der Einzelverfahren auszugleichen.

Serumtherapie. Die Serumtherapie der Pest ist in Indien und in Oporto in größerem Maßstabe angewandt worden. Die statistischen Angaben, die wir über ihre Erfolge besitzen, sind leider wenig beweiskräftig, da über völlig gleichartige Kontrollfälle, die nicht mit Serum behandelt wurden, nur einige Male Angaben vorliegen. Erfolg kann man sich jedenfalls von der Serumbehandlung nur versprechen, wenn dieselbe möglichst frühzeitig eingeleitet wird und große Dosen wiederholt zur Anwendung kommen. Allerdings sind häufige und große Mengen des Serums für den Organismus wohl auch nicht ganz unschädlich. Zunächst sollen 20 *ccm* intravenös, dann an den folgenden Tagen je 40 *ccm* subkutan gegeben werden. Bei schweren Fällen sind die Mengen auf das Doppelte zu steigern und eventuell noch häufiger zu wiederholen. Die Ansichten der einzelnen Beobachter über die Wirkung des Pestserums auf den klinischen Verlauf der Krankheit gehen weit auseinander. Die meisten sahen nur bei leichten Fällen einen geringen Erfolg, bei schwereren Fällen dagegen folgte der Seruminjektion höchstens eine vorübergehende Besserung des Allgemeinbefindens und ein kurz dauernder Abfall der Temperatur, das Leben wurde günstigstenfalls um einige Tage verlängert. Die schlechten Resultate der Serumbehandlung beim pestkranken Menschen stehen also mit den Ergebnissen der Tierversuche sehr wohl im Einklang. Die bakterizid wirkenden Sera können nur so lange Erfolg zeitigen, als noch keine stärkere Vermehrung der Pestbazillen im Körper erfolgt ist und noch keine ausgesprochenen Krankheitserscheinungen eingetreten sind. Durch Vernichtung der im Blute kreisenden und in den Geweben in größerer Zahl vorhandenen Erreger könnte es möglicherweise den Körper mit den freiwerdenden Endotoxinen überschwemmen und dadurch eher schädlich wirken. Solange wir kein spezifisch antitoxisch wirkendes Pestserum besitzen, werden die Erfolge der Serumtherapie ausbleiben. Die Aussichten auf die Herstellung eines solchen Serums sind nach den bisherigen Erfahrungen sehr gering.

---

20. VORLESUNG.

Staphylokokken-Krankheiten.

Geschichtliches. Es ist wohl kaum zweifelhaft, daß *Billroth*, als er die variable „Coccobacteria septica“ im Eiter von Wunden beobachtete, neben anderen Mikroorganismen Staphylokokken und höchstwahrscheinlich zuweilen auch Streptokokken gesehen hat. Auch das von *Klebs* beschriebene „Mikrosporon septicon“ ist vielleicht nichts anderes als der Staphylokokkus gewesen. Die bakteriologischen Methoden waren indessen damals noch nicht so weit entwickelt, daß man die mikroskopisch wahrgenommenen Mikroben in Reinkultur hätte züchten können. Deshalb sind auch die vor der Entdeckung der festen Nährböden gemachten Versuche, die Artkonstanz der bei Wundinfektion gefundenen Mikroorganismen und ihre ätiologische Rolle zu beweisen, gescheitert. Erst nachdem die Arbeiten von *Robert Koch* über die Wundinfektionskrankheiten erschienen waren, konnten die Beobachtungen von *Ogston* und *Pasteur* über die Konstanz des Vorkommens von Kokken im Eiter bei bestimmten Wundinfektionen, namentlich bei Phlegmonen und Furunkeln weiter geprüft werden. Es war vor allen Dingen der Göttinger Chirurg *Rosenbach*, welcher durch Kulturversuche das regelmäßige Vorkommen der Staphylokokken bei gewissen Wundinfektionen nachwies. *Garré, Krause, Passet, Schimmelbusch* haben dann durch Versuche an Menschen und Tieren die ätiologische Bedeutung der Staphylokokken weiter erhärtet, und später sind durch die Beobachtungen von *Van de Velde*, *Leber*, *Neisser, Kolle*, *R. Otto* u. a. die Auffassungen über die Natur der Staphylokokken und der durch sie bedingten Erkrankungen weiter vertieft worden.

Morphologie der Traubenkokken. Die Staphylokokken oder Traubenkokken werden so genannt, weil sie in flüssigen und festen Nährböden sich gern in Form von Trauben aneinander lagern. Man sieht im hängenden Tropfen neben einzelnen oder zu zweien gelagerten Kokkenindividuen größere Haufen, welche lebhaft an die Form einer Weintraube erinnern. Auch im gefärbten Präparate kommt die Traubenform der aneinandergelagerten Kokken zum Ausdruck. Die Kokken besitzen keine Bewegungsorgane, obwohl sie eine lebhafte Molekularbewegung aufweisen. Die einzelnen Individuen einer Kultur haben nicht alle die gleiche Größe. Es gibt größere und kleinere Exemplare; die größeren sind meist wohl solche, welche in der Teilung begriffen sind. Die basischen Anilinfarbstoffe nehmen sie rasch und

gut auf. Bemerkenswert ist indessen, daß sie sich auch mit einigen sauren Anilinfarbstoffen und Hämatoxylin färben lassen. Bei Anwendung des *Gram*schen Färbeverfahrens erscheinen sie dunkelblau. Wenn man die sogenannte vitale Färbung anwendet, d. h. die Kokken im lebenden Zustande in stark verdünnte Methylenblaulösungen bringt, so erscheinen sie im hängenden Tropfen wie kleine Ringe, in deren Mitte sich eine feine Linie hinzieht. In gefärbten Präparaten, die aus Eiter hergestellt sind, findet man die Staphylokokken gleichfalls zu Haufen zwischen den Zellen liegend, zuweilen auch im Innern von Leukozyten; daneben kommen einzelne Exemplare, andere wieder in Form von Diplokokken vor, ja selbst kurze Ketten von 3—4 Einzelindividuen können von den Staphylokokken gebildet werden.

Kulturelles Verhalten.

Die Traubenkokken wachsen am besten bei Sauerstoffzutritt, aber auch unter anaëroben Verhältnissen findet eine gewisse Vermehrung statt. In der Reaktion der Nährböden sind sie nicht sehr wählerisch. Am besten ist schwach alkalische Reaktion, doch findet auch in stark alkalischen Nährböden und selbst bei schwach saurer Reaktion ein, wenn auch geringfügiges Wachstum statt. Außerordentlich üppig vermehren sie sich in Bouillon und Pepton, wobei diese Nährmedien stark getrübt werden. Da die unbeweglichen Kokken ziemlich schwer sind, so sinken sie zum Teil nach unten und bilden einen starken Bodensatz. In Lackmusmolke wird Alkali gebildet. Auf festen Nährböden und auch in Bouillon erzeugen die Staphylokokken Säuren, ebenso auch im Eiter; diese meist flüchtigen Fettsäuren bedingen den unangenehmen Geruch der Kulturen und des Eiters; Gelatine wird verflüssigt, die Kolonieen sind ziemlich charakteristisch, es bilden sich runde, gelbliche Scheiben, in einer Vertiefung liegend, die aussieht, als ob sie mit einem Locheisen ausgeschlagen wäre. Bemerkenswert ist das Vorkommen von auffallend kleinen Kolonieen auf der Oberfläche von festen Nährmedien. Ähnlich wie bei den Diphtheriebakterien, Pestbazillen u. a. finden wir neben großen und recht üppig entwickelten Kolonieen solche, welche auch nach mehrtägigem Wachstum ganz geringe Dimensionen aufweisen, sogenannte Zwergkolonieen. Impft man von solchen kleinen Kolonieen ab und überträgt dieselben auf frische Nährböden, so entstehen wieder große Kolonieen neben kleinen.

Farbstoffbildung.

Die Traubenkokken bilden in Kulturen Pigment, jedoch nur bei Gegenwart von Sauerstoff. Läßt man auf schräg erstarrten Agarröhrchen Staphylokokken z. B. unter einer Schicht von Öl wachsen und verhindert auf diese Weise den Luftzutritt, so bleibt die Farbstoffbildung aus. Das Pigment kann mit Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol und anderen Stoffen extrahiert und dann aus den Lösungen wieder kristallinisch ausgeschieden werden. Die Farbstoff bildung ist zur Differenzierung der Arten benutzt worden. Man unterscheidet Staphylococcus aureus, citreus, albus, je nachdem das in Kulturen entstehende Pigment goldgelb, zitronengelb usw. dem Auge erscheint. Es gibt stark und schwach Farbstoff bildende Kulturstämme. Wie weit darauf eine sichere Artdifferenzierung zu basieren ist, soll unten bei der Besprechung der Agglutination erörtert werden. Lange fortgezüchtete Kulturen büßen die Fähigkeit, Pigment zu bilden, häufig ein.

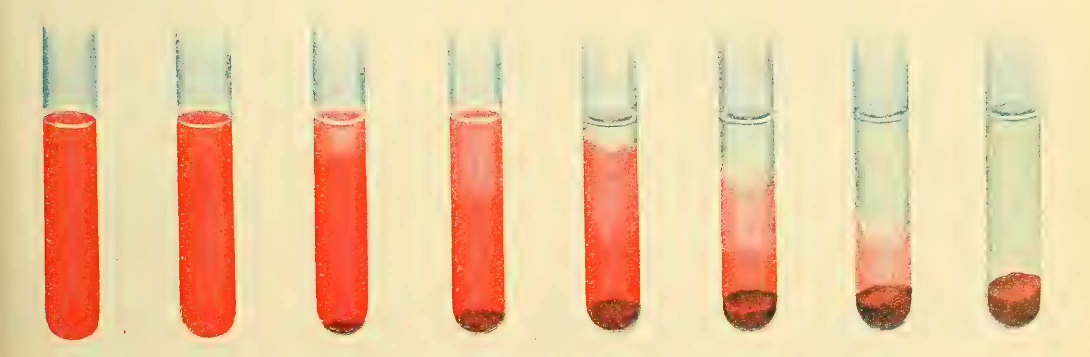
Fermentwirkungen.

Von den anderen biologischen Eigenschaften der Staphylokokken sollen hier zunächst die wichtigsten erwähnt werden, die sich auf die

von den Staphylokokken sezernierten Fermente und Giftstoffe beziehen. Bei Wachstum in Gelatine zeigt sich die Wirkung eines Fermentes, welches die Gelatine verflüssigt (Gelatinase). Man kann dieses Ferment aus Bouillonkulturen mittelst Filtration durch Bakterienfilter von den Kokken trennen.

Größere Bedeutung für die Pathologie besitzt die Bildung eines anderen Fermentes, des Hämolysins. Die Hämolysinbildung der Staphylokokken wurde zuerst von *Kraus* beobachtet auf Agarplatten, welche er mit Blutkörperchen und Staphylokokken bestrichen und dann der Bruttemperatur ausgesetzt hatte. Am besten läßt sich nach *Neisser* das Hämolysin aus Bouillonkulturen gewinnen, die längere Zeit bei 37° C gehalten sind. Die Hämolysinbildung beginnt um den 7. Tag, um zwischen dem 11. bis 15. Tage ihre Höhe zu erreichen. Nicht in jeder Nährbouillon kommt es zu starker Hämolysinbildung. Das Hämolysin wirkt im Reagenzglase fermentartig auf das Stroma der roten Blutzellen, so daß aus ihnen der rote Farbstoff austritt. Dem Phänomen der Hämolyse, das so einfach *Hämolysin.*

Fig. 59.



Quantitativer Hämolysinversuch.

erscheint, liegen sehr verwickelte physikalische und chemische Prozesse zugrunde. Der Nachweis des Hämolysins wird in folgender Weise erbracht: Bouillonkulturen der Staphylokokken, welche ein Alter von 11—14 Tagen haben, werden durch Bakterienfilter filtriert; das Filtrat wird, nachdem seine Keimfreiheit erwiesen ist, zu Blutkörperchen, die nach mehrmaligem Auswaschen in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt sind, in fallenden Dosen zugesetzt. Die Mischungen verbleiben 1 Stunde im Thermostaten bei 37° C, dann 24 Stunden im Eisschrank.

Die Hämolyse kann eine vollständige oder unvollständige sein (s. Fig. 59). In ersterem Fall enthalten die Röhrchen nur klare Hämoglobinlösungen und die farblosen Stromata der Blutzellen als Bodensatz; bei unvollständiger Hämolyse ist nur ein Teil der roten Blutzellen seines Hämoglobins beraubt. Es bleibt ein Bodensatz von unveränderten roten Blutkörperchen übrig. Je mehr man sich bei quantitativen Versuchen der Grenze nähert, desto geringer wird das gelöste Hämoglobin, das dann nur einen schmalen Ring oberhalb des Bodensatzes bildet (sogenannte Kuppe).

Ein weiteres Sekretionsprodukt der Staphylokokken ist das Leukocidin. *Van de Velde* fand, daß das Pleuraexsudat von Kaninchen, welche *Leukocidin.*

mit Staphylokokkenkultur intrapleural infiziert waren, unzweifelhaft Leukocyten stark schädigende und auflösende Eigenschaften besaß. Mischt man nämlich solches Pleuraexsudat mit frischen Leukocyten, so sieht man unter dem Mikroskop, wie die Eiterzellen zunächst unbeweglich werden, Kugelgestalt annehmen und dann eine Körnung aufweisen. Später quellen sie und können sich nach kurzer Zeit unter Auffaserung völlig auflösen. Auch durch die bioskopische Methode kann man nach *Neisser* das Leukocidin nachweisen. Man versetzt frische Eiterzellen, welche das Methylenblau zu einer farblosen Verbindung reduzieren, mit einer dünnen Methylenblaulösung und abgestuften Mengen von Leukocidin. Der Inhalt derjenigen Röhrchen, in denen die Schädigung oder Abtötung der Leukocyten durch des Leukocidin erfolgt, bleibt blau gefärbt, weil in diesem die Leukocyten das Methylenblau nicht in die Leukoverbindung überführen, der Inhalt der anderen Röhrchen wird infolge der reduzierenden Tätigkeit der Leukocyten entfärbt.

Die Staphylokokken erzeugen ferner bei ihrem Wachstum im Tierkörper Stoffe, welche die Organzellen schädigen. Bei langwierigen Staphylokokkeneiterungen kommt es zu Amyloidentartung, am leichtesten in der Niere. Nephrotoxische Stoffe treten im Tierversuche fast stets zutage.

Chemotaktische Wirkung der Staphylokokken. Außer diesen sezernierten Giftstoffen enthalten die Leiber der Kokken selbst Substanzen, welche stark reizend und entzündungserregend wirken. Namentlich üben die Kokken auf Leukocyten eine Attraktion aus, sie wirken ausgesprochen positiv chemotaktisch. *Leber* zeigte, daß man durch Injektion von abgetöteten Staphylokokkenkulturen in die Cornea starke Ergüsse von Eiterzellen in die vordere Augenkammer (Hypopyon) eben infolge dieser chemotaktischen Wirkung der Staphylokokken erzielen kann. Die Bakterienleiber sind im übrigen für den Organismus außerordentlich wenig giftig; man kann z. B. von abgetöteten Agarkulturen größeren und kleineren Versuchstieren gewaltige Mengen (mehrere Kulturen) intraperitoneal oder intravenös einverleiben, ohne daß es zu allgemeinen Vergiftungserscheinungen käme.

Resistenz. Die Staphylokokken bilden eines der geeignetsten Objekte für die Prüfung von Desinfektionsmitteln. Der Grund hierfür liegt darin, daß sie so außerordentlich leicht zu züchten und außerdem, ohne daß sie Sporen bilden, gegen die verschiedenen schädigenden Einflüsse ziemlich widerstandsfähig sind. Diffuses Tageslicht tötet selbst in Wochen die Traubenkokken nicht ab. Selbst dem direkten Sonnenlicht können sie mehrere Stunden, ja Tage widerstehen. Auch intensive Eintrocknung ist nicht imstande, dieselben zu vernichten; Aufschwemmungen der Staphylokokken, an Seidenfäden angetrocknet, enthalten oft noch nach Wochen entwicklungsfähige Keime. Es sind Wärmegrade von 80° während einer Stunde und solche von 70° während zwei Stunden langer Einwirkung notwendig, um sie zu vernichten. Auch gegenüber chemischen Mitteln ist die Resistenz der Staphylokokken eine nicht unerhebliche. Sie sind von den nicht sporenbildenden Bakterien wohl die resistentesten. Selbst 1‰ige Sublimatlösung und 5%ige Karbolsäure muß längere Zeit einwirken, mindestens 5—10 Minuten, um eine Abtötung der Kokken herbeizuführen. Bei der Anstellung derartiger Versuche spielen die Bedingungen, unter denen die Prüfung vorgenommen wird, eine große Rolle. Die Konzentration der Kulturaufschwemmung, die Temperaturen, bei welchen die

Einwirkung des Desinfektionsmittels erfolgt, ob die Staphylokokken in angetrocknetem Zustande oder in flüssigen Nährmedien suspendiert mit dem Desinfektionsmittel in Berührung gebracht werden, das Medium, in dem sie aufgeschwemmt sind: alle diese Faktoren sind von Einfluß und erklären neben den individuellen Unterschieden, welche die einzelnen Stämme unter sich aufweisen, die zum Teil sehr abweichenden Resultate, welche die Untersucher oft mit ein und demselben Desinfektionsmittel erhalten haben. Die Zahl der Arbeiten, welche sich mit der Prüfung der Staphylokokken mit den verschiedensten für diesen Zweck empfohlenen Chemikalien befassen, ist eine außerordentlich große. Es ist auch versucht worden, mit chemischen Mitteln eine Abtötung der Staphylokokken im Gewebe herbeizuführen. Das einzige Mittel, welchem solche Eigenschaften zukommen, ist wohl das Jodoform. Bei Kontakt mit dem lebenden Gewebe wird aus dem Jodoform Jod abgespalten. Dieses in statu nascendi befindliche Jod wirkt abtötend auf die Traubenkokken ein. In vitro hat das Jodoform gar keine Wirkung, denn in Gelatine, auf Agar und in Bouillon findet, selbst wenn ihnen große Mengen von Jodoform zugefügt sind, ein üppiges Wachstum der Traubenkokken statt.

Tier-pathogenität.

Die meisten Tiere sind für experimentelle Staphylokokkeninfektion wenig empfänglich, wie denn überhaupt die Staphylokokken in der Tierpathologie eine nur bescheidene Rolle spielen. Meerschweinchen sind für Versuche mit Staphylokokken ganz unbrauchbar. Mäuse, namentlich weiße, können durch intraperitoneale oder subkutane Injektion kleiner Mengen von Staphylokokken getötet werden. Es kommt zu Absceßbildung und Vermehrung der Staphylokokken im Blut bzw. Peritoneum. Sehr störend für Versuche an Mäusen ist aber der Umstand, daß sich außerordentlich große Unterschiede in der Empfänglichkeit einzelner Individuen zeigen. Mäuse sind deshalb weder für Virulenzprüfung noch für Immunisierungsversuche praktisch brauchbar. Am geeignetsten für diese Zwecke ist noch das Kaninchen, wenn auch die Empfänglichkeit dieses Tieres für Staphylokokken keineswegs eine gleichmäßige ist. Bei allen Tierversuchen mit Staphylokokken sind aber außerdem noch die beträchtlichen Virulenzschwankungen in Rechnung zu ziehen, welche die verschiedenen Stämme untereinander und die einzelnen Stämme im Verlauf längerer Fortzüchtung aufweisen. Mit zunehmendem Alter der Fortzüchtung nimmt die Virulenz konstant ab. Bei subkutaner und intramuskulärer Einverleibung entstehen bei Kaninchen meist nur lokale Abscesse, selten kommt es von hier aus zur Pyämie und im Anschluß daran zu Organmetastasen, welche den Tod des Tieres zur Folge haben. Bei intrapleuraler oder intraperitonealer Einverleibung gelingt es indessen mit Staphylokokkenkulturen, wenn dieselben genügend virulent sind und nicht zu geringe Dosen gewählt werden, die Kaninchen durch Erzeugung einer eitrigen Peritonitis beziehungsweise Pleuritis zu töten. Bei intravenöser Einverleibung sind die meisten Staphylokokkenstämme, die frisch aus Krankheitsherden isoliert sind, für Kaninchen in Dosen von $^1/_5$—$^1/_3$ Öse 24stündiger Agarkultur tödlich. Es kommt zur Bildung von Herden in der Niere, im Herzmuskel und Knochenmark. In diesen Organen lassen sich zahlreiche Staphylokokken durch Kulturen und Schnitte nachweisen. Bei jungen Tieren entwickeln sich nach intravenöser Injektion wenig virulenter Kulturen, wie *Lexer* fand, namentlich dann, wenn durch ein Trauma an den Knochen oder Gelenken eine lokale Gewebsschädigung hervorgerufen wird, chronische

osteomyelitische Prozesse. Dieselben verlaufen genau wie bei der Osteomyelitis des Menschen mit Sequesterbildung, Epiphysenlösung, Wachstumshemmung und Gelenkvereiterung. Am Auge der Kaninchen kann man durch virulente Staphylokokken ein Cornealgeschwür und Hypopyon hervorrufen, wenn man kleine Mengen der Kultur in eine oberflächliche Hornhautwunde einreibt.

Versuche am Menschen.

Um die längere Zeit bezweifelte ätiologische Bedeutung der Staphylokokken über allen Zweifel erhaben zu machen, haben *Garré*, *Schimmelbusch*, *Bockhart* u. a. Versuche am Menschen, und zwar meist an ihrem eigenen Körper gemacht. Es ist gelungen, durch Verreibung von Staphylokokken-Reinkulturen auf der Haut schwere Phlegmonen und Furunkel hervorzurufen und durch subkutane Einspritzung Abscesse zu erzeugen. Die zu den Versuchen benutzten Staphylokokkenkulturen stammten aus eitrigen Erkrankungen oder Osteomyelitisherden des Menschen. Es ist wichtig, hierauf hinzuweisen, weil nicht alle Staphylokokken, die wir beim Menschen, z. B. auf gesunder Haut usw., finden können, wirklich auch für den Menschen pathogen sind. Es gibt saprophytische und pathogene Staphylokokken. Über die Differenzierung derselben soll weiter unten näheres gesagt werden.

Formen der Staphylokokken-Erkrankungen des Menschen.

Durch Staphylokokkeninfektion können beim Menschen klinisch und pathologisch-anatomisch außerordentlich verschiedene Krankheitsprozesse hervorgerufen werden. Wir haben die Staphylokokken als Erreger von Phlegmonen, von Drüseneiterungen, von Panaritien, Abscessen, von Sepsis und Pyämie, namentlich im Anschluß an Puerperalinfektionen, zu betrachten; auch bei gewissen Ekzemen sind wahrscheinlich die Staphylokokken hauptsächlich mitbeteiligt. Zusammen mit den Streptokokken spielen die Traubenkokken in der chirurgischen Pathologie eine große Rolle als Erreger der eitrigen, mit Phlegmone oder Entzündungen der serösen Häute einhergehenden Wundinfektionskrankheiten. Die Häufigkeit ihres Vorkommens als Krankheitserreger ist seit Einführung der Antisepsis und Asepsis sehr viel geringer geworden.

Staphylokokken finden sich nicht nur bei Wundinfektionen vergesellschaftet mit Streptokokken, sondern kommen auch bei Krankheitsprozessen, die durch andere Mikroorganismen bedingt sind, als Mischinfektionserreger vor, so namentlich bei Tuberkulose, Aktinomykose, Streptokokkensepsis, Diphtherie. In den ersten Zeiten der bakteriologischen Forschung sind die Staphylokokken außerdem häufig als die Erreger von Krankheiten proklamiert worden, deren spezifische Ursache auch heute noch unbekannt oder erst später entdeckt ist.

Die klinische Form der Staphylokokkenerkrankungen ist außerordentlich verschiedenartig. Da Lokalisationen der Kokken und Herdbildung sich in fast allen Organen oder serösen Häuten finden können, so wird das Krankheitsbild große Unterschiede aufweisen. Bei allen ausgedehnteren Infektionen, namentlich bei akuter Osteomyelitis, Puerperaleiterung, Phlegmone, Wundeiterung, Sepsis, bestehen Fieber, das keinen irgendwie regulären Typus aufweist, sowie Allgemeinsymptome einer schweren Infektion. Nur bei Furunkulose kann Fieber und allgemeines Ergriffensein fehlen. Meist besteht eine Febris continua mit Remissionen. Die Zahl der weißen Blutzellen ist, sobald die Staphylokokken in größerer Menge im Blute kreisen, erhöht. Bei schwerer Blutinfektion kann es zu eitriger Beschaffenheit des Blutes (Pyämie) kommen.

Die örtlichen Symptome der Staphylokokkenerkrankung sind diejenigen der Entzündung, die häufig in eitrige Einschmelzung (Abszeßbildung) übergeht. Starke Schmerzhaftigkeit ist charakteristisch für die Lokalherde und die regionären, stets geschwollenen Lymphdrüsen.

Klinisch wichtig ist die Tatsache, daß die verschiedenen Krankheitsformen ineinander übergehen können. Zum Teil hängt das direkt mit der Verschleppung der Infektionserreger durch den Blut- oder Lymphstrom zusammen. Eiterherde mit Staphylokokken können z. B. in größere Blutgefäße, Arterien oder Venen, durchbrechen, wodurch eine Ausstreuung der Kokken in alle Organe stattfindet. Es kommt zur Bildung von infektiösen Emboli und multipeln Abszessen, zu Endokarditis, Pyämie. Aber auch ohne direkten Einbruch größerer Mengen staphylokokkenhaltigen Eiters kann es von Abszessen, Wundeiterung, Phlegmonen, Peritonitis aus zur Allgemeininfektion oder zur Entstehung von metastatischen Herden auf dem Wege der Blutbahn kommen. Diese Tatsache beweist, daß ununterbrochen von jeder örtlichen Staphylokokkenerkrankung das Virus in die Lymph- und Blutgefäße eindringt.

Verlauf der örtlichen Entzündung.

Die Staphylokokken sind der Typus der Entzündungserreger, wie umgekehrt die Entzündungen, welche sie hervorrufen, vom Standpunkte des Pathologen als Typus der Entzündung betrachtet werden können. Die vier Kardinalsymptome der Entzündung sind bei jeder lokalen Staphylokokkenerkrankung deutlich ausgesprochen. Allerdings steht im Vordergrunde beim Fortschreiten des Entzündungsprozesses die Auswanderung der weißen Blutkörperchen, bedingt durch die chemotaktische Wirkung der Staphylokokken. Die Staphylokokken werden dabei von den Leukocyten aufgenommen und von ihnen zum Teil zerstört, zum Teil auch weiter transportiert. Das Charakteristischeste für den Verlauf der lokalen Entzündungsvorgänge ist aber die eitrige Einschmelzung des Gewebes, die durch die Toxine der Staphylokokken bedingt wird. Dieselben führen eine Nekrose der Gewebszellen und später auch der Leukocyten selbst herbei. Der Eiter wird dünnflüssig und die morphologischen Elemente in ihm sind außerordentlich spärlich.

Disposition.

Der Mensch ist im allgemeinen nicht sehr empfänglich für Staphylokokkeninfektion, für deren Zustandekommen es vielfach einer gewissen Schädigung, sei es des Gesamtorganismus, sei es einzelner Teile desselben, bedarf. Es besteht auch eine allgemeine und lokale Disposition für die durch Traubenkokken bedingten Affektionen. Häufig ist die lokale Disposition durch ein Allgemeinleiden bedingt, z. B. durch Diabetes mellitus. Diabetiker neigen bei stärkeren Körperanstrengungen zu profusen Schweißausbrüchen, wobei es besonders leicht zu Schädigungen und Defekten der Epidermis kommt. Sicher ist aber auch die Ernährung der Haut meistens bei diesen und anderen Stoffwechselkranken eine schlechte.

Es gibt Menschen, welche, auch ohne direkt krank zu sein, vielleicht infolge einer gewissen Vulnerabilität der Haut oder der Schleimhäute zu Staphylokokkeninfektionen außerordentlich disponiert sind. Man beobachtet ferner, daß Personen, welche einmal an Staphylokokkeninfektion, z. B. an einer Furunkulosis des Nackens, des Gesäßes oder anderer Körperteile, gelitten haben, wieder an Staphylomykosis erkranken, sobald die gleichen Schädlichkeiten vorhanden sind, welche die erste Erkrankung mitausgelöst hatten, z. B. Reiben der Halsbinde bei Soldaten, Druck des Sattels beim Reiten usw. Bei der Entstehung der Furunkel

ist das Primäre vielleicht in einer Störung der Funktion der Talgdrüsen zu suchen. Sobald dort Sekretstauung statthat, kommt es leichter zu einer Vermehrung der eingeriebenen Infektionserreger. Wir haben neben der allgemeinen also eine lokale Disposition.

Immunität. Inwieweit eine natürliche Immunität des Menschen gegen Staphylokokkeninfektion besteht, ist sehr schwer festzustellen. Wahrscheinlich besitzen die meisten Menschen einen ziemlich hohen Grad von natürlicher Immunität, denn trotz der großen Verbreitung der pathogenen Traubenkokken erkranken viele Menschen, auch wenn sie nachgewiesenermaßen häufig und intensiv mit diesen Eitererregern in Berührung kommen, nie an Staphylokokkenaffektionen. Auch bei Tieren besteht, wie wir bereits besprachen, eine natürliche Immunität, vor allem gegen die für den Menschen pathogenen Traubenkokken. Eine künstliche Immunität läßt sich bei Tieren auf verschiedene Weise erzeugen. Kaninchen können durch Vorbehandlung mit abgetöteten und später mit abgeschwächten Staphylokokken sogar gegen die intravenöse Injektion vollvirulenter Kulturen aktiv immunisiert werden. Es gelingt allerdings nicht, jedem Tiere Immunität zu verleihen. Viele Tiere gehen durch Organschädigung, vor allen Dingen Amyloiddegeneration oder Nierenerkrankung, bedingt durch die toxischen Stoffe, ein. Bei der Entstehung einer aktiven Staphylokokkenimmunität spielen sicher die phagocytären Vorgänge eine große Rolle, denn man sieht, wie bei aktiv immunisierten Tieren die Staphylokokken außerordentlich rasch, viel rascher als bei Kontrolltieren, von den Leukocyten aufgenommen werden. Daneben entstehen im Serum der Immuntiere auch bakterizide Stoffe. Je nach der Art der Vorbehandlung sind auch andere Antigene mit den Staphylokokkenkulturen experimentell bei Tieren in verschiedener Menge zu erzeugen. Auf Injektion von Leukocidin reagieren Kaninchen mit der Bildung von Antileukocidin, welches die Leukocyten gegen die auflösenden Stoffe der Staphylokokken schützt. Behandelt man die Kaninchen mit Hämolysin vor, so antwortet der Tierkörper mit einem Antihämolysin. Das Antihämolysin paralysiert in vitro wie ein echtes Antitoxin die Hämolysine sämtlicher pathogener Staphylokokken.

Agglutination. Spritzt man Kaninchen längere Zeit Agarkulturen der Staphylokokken intravenös ein, so kommt es zur Bildung von Agglutininen, welche zur Differenzierung der pathogenen und saprophytischen Staphylokokken benutzt werden können. Ein Serum, welches mit pathogenen Staphylokokken hergestellt ist, agglutiniert nie saprophytische Staphylokokken, und umgekehrt läßt sich mit saprophytischen Staphylokokken kein Serum herstellen, welches pathogene Traubenkokken zur Häufchenbildung bringt. In Übereinstimmung mit diesen Versuchen steht die Tatsache, daß alle diejenigen Staphylokokken, welche von einem hochwertig agglutinierenden Traubenkokkenserum in starken Verdünnungen beeinflußt werden, auch Hämolysine und Leukocidine bilden, während umgekehrt die nicht von dem Serum agglutinierten saprophytischen Kokken auch kein Hämolysin und kein Leukocidin erzeugen. Eingehende Untersuchungen haben gezeigt, daß die pathogenen Kokken keineswegs so ubiquitär verbreitet sind, wie man früher vielfach angenommen hat. Die meisten auf der gesunden Haut und Schleimhaut vorkommenden Traubenkokken sind saprophytische Kokken, die weder agglutiniert werden, noch Leukocidin und Hämolysin bilden. Dagegen

finden wir die pathogenen Kokken vorwiegend beim kranken Menschen, wo sie ihre pathogenen Eigenschaften entfalten.

Im Serum von Tieren, die auch gegen lebende Staphylokokken aktiv hoch immunisiert sind, lassen sich auch Schutzstoffe nachweisen. Man kann — daran ist wohl kaum zu zweifeln — durch große Versuchsreihen nachweisen, daß derartiges Serum empfängliche Versuchstiere gegen die Infektion mit virulenten Traubenkokken zu schützen imstande ist. Aber für Heilversuche dürfte das Staphylokokkenserum in seiner jetzigen Form kaum in Frage kommen. Die Tierversuche haben bisher zu wenig positive Resultate nach dieser Richtung ergeben.

Therapie. Die Therapie der Staphylokokkenerkrankung ist, abgesehen von der rein inneren Behandlung der Pyämie und etwaiger Beeinflussung eines zu Staphylokokkenerkrankung disponierenden Grundleidens, vorwiegend chirurgisch. Neben dem Messer, welches die souveräne Rolle in der Therapie dieser Erkrankung besitzt, spielt bei Furunkulosis die Anwendung von heißen Kataplasmen zur Abgrenzung oder Erweichung des Infiltrates sowie die äußere Applikation von Schwefelpräparaten eine große Rolle.

Prophylaxis. Die Prophylaxis der Staphylokokkenerkrankung kommt praktisch vor allem in der Chirurgie zur Geltung und hat ihren Schwerpunkt in Antisepsis und Asepsis. Wir sahen bereits, daß die eitererregenden Staphylokokken weit weniger, als man das bisher annahm, in der Umgebung des Menschen verbreitet sind und daß nicht alle auf gesunden Schleimhäuten, auf gesunder Haut und im Staub der Zimmer, in Operationsräumen gefundenen Traubenkokken pathogen sind. Daher muß angenommen werden, daß Wunden weit weniger durch Staub, von außen hineingelangende Kleiderfetzen, Teile der äußeren Haut, Haare usw. mit Staphylokokken infiziert werden, als vielmehr durch die Hand des Chirurgen, an dessen Fingern sich virulente Staphylokokken befinden. Wir sehen, daß auch die Staphylokokkenerkrankungen zum großen Teil den Gesetzen unterliegen, die wir bei verschiedenen anderen Infektionskrankheiten festgestellt haben. Der kranke Mensch liefert in erster Linie den Infektionsstoff, welcher nun wieder auf gesunde Menschen, namentlich in die Wunden und in den puerperalen Uterus durch die Hand des Arztes, der Hebamme, der Heilgehilfen usw. verschleppt werden kann.

Micrococcus tetragenus.

Den Staphylokokken außerordentlich nahe verwandt ist eine Kokkenart, die zuerst von *Gaffky* beschrieben wurde und wegen ihrer Eigenschaft, vorwiegend in Verbänden von je 4 Exemplaren aufzutreten, als Micrococcus tetragenus bezeichnet wird.

Der Micrococcus tetragenus färbt sich gut mit Anilinfarben und nach *Gram*. Man sieht in den nicht zu intensiv gefärbten Präparaten, daß die Tetraden in einer Schleimhülle liegen, die sich wenig oder gar nicht färbt. Offenbar bleiben immer je 4 durch Teilung aus einem Individuum hervorgegangene Exemplare vereinigt. Von der Sarzine unterscheiden sie sich morphologisch vor allem dadurch, daß die Teilung nur in zwei Richtungen des Raumes stattfindet. Er kommt nicht zur Bildung der für Sarzine so charakteristischen Pakete.

Die Kokken sind unbeweglich und wachsen auf den gebräuchlichen Nährböden gut. Auf Gelatine, die nicht verflüssigt wird, erscheinen die Kolonieen als trübe Scheiben, die an der Oberfläche zu dicken Pünktchen auswachsen. Auf Agar wird ein üppiger grau-gelblicher Rasen gebildet. Gelatine- wie Agarkulturen haben eine eigenartig schleimige Beschaffenheit.

Die Pathogenität des Micrococcus tetragenus für Meerschweinchen und weiße Mäuse ist eine erhebliche. Mäuse können durch subkutane oder intraperitoneale Injektion tödlich infiziert werden. Die Kokken finden sich in Milz, Nieren, Leber, Blut. Bei Meerschweinchen kommt es meist nur zu lokalen Prozessen, seltener zu tödlichen Infektionen. Die Virulenz der Kulturen schwankt sehr und nimmt bei Fortzüchtung rasch ab. Kaninchen und größere Tiere sind refraktär.

Der Micrococcus tetragenus spielt in der menschlichen Pathologie als Mischinfektionserreger bei chronischer Lungentuberkulose eine gewisse Rolle. Namentlich in größeren Kavernen scheint er sich anzusiedeln und unter Umständen auch in das Lungengewebe als Mischinfektionserreger einzudringen. Bei Untersuchung des Sputums muß man vorsichtig sein, allein auf Grund des mikroskopischen Bildes den Micrococcus tetragenus identifizieren zu wollen, da verschiedene, ihm ähnliche Mikroorganismen in der Mund- und Rachenhöhle vorkommen. Diese tetragenusähnlichen Kokken sind aber nicht züchtbar oder bieten andere kulturelle Merkmale, als sie oben beschrieben wurden.

---

21. VORLESUNG.

Maltafieber.

Geschichtliches.

Das Maltafieber wurde schon in der Mitte des vorigen Jahrhunderts als eine spezifische Infektionskrankheit von englischen Militärärzten erkannt. Diese stellten bei Soldaten der englischen Truppen in Malta und anderen Mittelmeerhäfen (Gibraltar) fest, daß dieses Fieber, welches früher vielfach für Malaria gehalten war, durch Chinintherapie gar nicht beeinflußt wird. *Bruce* entdeckte bei seinen bakteriologischen Studien des Maltafiebers den Erreger in einem außerordentlich kleinen Kokkus, als er Stückchen von der Milz eines an Maltafieber verstorbenen Soldaten auf Agar aussäte. Seitdem ist in Leichen und im Blute Maltafieberkranker in den verschiedensten Ländern der „Micrococcus militensis“ gefunden worden. Durch diese, zum großen Teil durch eine von der Royal Society in London eingesetzte Kommission ausgeführten Untersuchungen ist auch die geographische Verbreitung der Krankheit teilweise aufgedeckt worden. Allerdings sind in vielen, namentlich subtropischen Ländern noch nicht genügende Nachforschungen über das Vorkommen von Maltafieber angestellt worden, so daß man also das genaue Verbreitungsgebiet noch nicht kennt. Bis jetzt ist Maltafieber nachgewiesen: in allen Mittelmeerländern, Indien, China, Japan.

Klinische Erscheinungen.

Die Krankheit setzt ein nach einer Inkubationszeit von 5—14 Tagen und nach Prodromalerscheinungen, welche in Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitmangel, Erbrechen und hohem, mit Remissionen und Intermissionen sich über Wochen hinziehendem Fieber bestehen. Morgens sinkt die Temperatur ganz oder doch fast zur Norm. Charakteristisch ist, daß der Temperaturabfall jedesmal von profusesten Schweißausbrüchen begleitet ist. Nach 1—3 Wochen pflegt die erste Attacke der Infektion abzuklingen. Die Temperatur wird dauernd normal oder ist nur wenig erhöht. Nach einigen Tagen oder Wochen stellt sich ein Rezidiv ein, wobei die Fieberkurve derjenigen bei gewissen Malariaformen (Quotidiana oder Tropica) ähneln kann. Die Rezidive können sich mit fieberfreien Perioden von 1—2 Wochen über 5—6 Monate hinziehen.

Objektiv läßt sich an dem Kranken Milzvergrößerung nachweisen. Auch die Leberdämpfung pflegt verbreitert zu sein. Es besteht meist Verstopfung. In den schweren und tödlich verlaufenden Fällen wird ein typhöser Zustand beobachtet. Die langdauernden hohen Fieberattacken,

als Ausdruck einer schweren Infektion, bei der Appetit und Ernährung sehr darniederliegen, führen Anämie und Abmagerung herbei. Es stellen sich vielfach Nachkrankheiten oder Komplikationen ein, wodurch infolge der Erschöpfung ein rascher Kräfteverfall herbeigeführt wird. Als subjektive Symptome sind vor allem heftige neuralgische oder rheumatische Schmerzen zu erwähnen. Diese Schmerzanfälle quälen die Kranken sehr und bleiben häufig noch lange Zeit nach dem Überstehen der Krankheit zurück.

Obduktionsbefunde. Bei der Obduktion finden sich eigentlich nur an Milz und Leber konstant stärkere Veränderungen. Die Milz ist vergrößert und von auffallend weicher Konsistenz. Auf dem Durchschnitt zeigt sich die stark gerötete Pulpa fast zerfließend. Die Leber ist gleichfalls größer als normal, von weicher Beschaffenheit und hyperämisch. Es besteht parenchymatöse Degeneration. Am Darme fehlen Geschwüre stets; doch können an den hyperämischen Abschnitten hämorrhagische Stellen gefunden werden. In der Milz, Leber, im Blut und in den übrigen Organen (Nieren, Lungen) ist der Erreger konstant in mehr oder weniger großen Mengen nachweisbar.

Micrococcus militensis. Morphologie und Biologie. Der Micrococcus militensis ist außerordentlich klein und von elliptischer Gestalt. Der größere Durchmesser beträgt etwa 0·33 μ. Man kann oft im Zweifel sein, ob man Kugelbakterien oder Stäbchen vor sich hat. Die Maltakokken sind unbeweglich und nach *Gram* nicht färbbar. Beim Wachstum auf künstlichen Nährböden neigen sie zur Bildung von Involutionsformen, Kettenbildung wird nicht beobachtet. Fast auf allen Nährböden ist die Entwicklung eine ziemlich spärliche. Auf Agar entstehen kleine zarte Kolonieen, die nach mehrtägigem Wachstum konfluieren; erst nach 8tägigem Wachstum erreichen sie 2 *mm* Größe, wobei sich oft ein Zentrum vom rosettenförmigen Rand abhebt. Das Wachstum bei niederen Temperaturen, z. B. in Gelatine, die nicht verflüssigt wird, ist ein außerordentlich langsames. In Bouillon findet nur geringe Vermehrung statt, erst nach 5—8 Tagen tritt eine leichte Trübung des Mediums ein. Die Kulturen bleiben bei niederer Temperatur, vor Licht geschützt, mehrere Monate lebensfähig.

Tierpathogenität. Die Tierpathogenität des Kokkus für die gewöhnlichen Versuchstiere ist sehr gering. Nur Affen sind sowohl bei subkutaner Injektion wie von den Schleimhäuten aus sehr empfänglich für die experimentelle Infektion, in deren Folge eine mehrmonatliche, oft zum Tode führende Erkrankung einsetzt. Der Verlauf der Krankheit, die Fieberattacken und Symptome haben große Ähnlichkeit mit den beim Menschen beobachteten. Wenn die Affen der Infektion erliegen, finden sich die Kokken in großer Menge in den inneren Organen, vor allem in der vergrößerten Milz und im Blut.

Diagnose. Die Diagnose des Maltafiebers kann mit Sicherheit nur durch Heranziehung der bakteriologischen Methoden erbracht werden. Zwar wird sich auch durch die klinische Beobachtung in vielen Fällen, wenn sie typisch verlaufen, durch Ausschluß von Malaria, wenn nämlich Chinin wirkungslos bleibt, oder von Abdominaltyphus und Sepsis die Diagnose Maltafieber mit großer Wahrscheinlichkeit stellen lassen. Der Nachweis des Kokkus wird durch die bakteriologische Blutuntersuchung am besten so erbracht, daß größere Mengen Blut auf der Oberfläche von Agarplatten ausgesät werden. Die so erzielten Kulturen müssen mittelst Agglutination

identifiziert werden. Da die Kokken indessen im Blute des Kranken keineswegs immer in großer Menge vorhanden sind, so wird das Auffinden häufig mißlingen. Durch mikroskopische Präparate allein ist der Nachweis der Kokken nicht zu erbringen. Größere Sicherheit bietet die Agglutinationsprüfung. Im Laufe der Krankheit tritt eine spezifisch erhöhte Agglutinationsfähigkeit des Serums für diese Kokkenart auf. Da jedoch das normale Serum mancher Menschen nicht unerhebliche Agglutinationskraft für die Erreger des Maltafiebers hat, so ist ein positives Resultat nur dann für Maltafieber beweisend, wenn mittelst der quantitativen Methode ein hoher Titer, der mindestens mehr als 1:500 betragen muß, festgestellt wird.

Spezifische Agglutinine.

Künstlich lassen sich Agglutinine in erheblichen Konzentrationen bei Tieren durch geeignete Vorbehandlung erzeugen. Solches hochwertig agglutinierendes Serum kann zur Differentialdiagnose bzw. Identifizierung der Maltakokken und verdächtiger Kokkenkulturen benutzt werden. Künstliches Immunserum ist zur Behandlung von Menschen und Affen empfohlen worden. Namentlich *Wright* will gute therapeutische Effekte des Serums gesehen haben, es soll ein rascher Fieberabfall nach der Serumeinspritzung eingetreten sein. Ehe man ein endgültiges Urteil über den therapeutischen Wert des Serums fällt, müssen jedenfalls noch mehr Erfahrungen abgewartet werden.

Epidemiologie.

Die Epidemiologie des Maltafiebers ist noch recht wenig erforscht. Einige Forscher halten den Darmkanal für die Eingangspforte der Kokken und beschuldigen das Wasser als Vehikel des Infektionsstoffes. Überzeugende Beweise sind von den Verfechtern dieser Hypothesen allerdings nicht beigebracht worden. Wahrscheinlicher ist es, daß der Erreger von der Nasen- oder Rachenschleimhaut aus eindringt. Auch durch Wunden an der äußeren Haut kann, wie bei Laboratoriumsversuchen beobachtet ist, die Infektion erfolgen.

Laboratoriumsinfektionen.

Viele Bakteriologen haben sich bei Experimenten mit Maltafieberkokken an Tieren angesteckt, weshalb für alle Experimentatoren beim Arbeiten mit den Kulturen äußerste Vorsicht geboten ist. Trotzdem die große Ansteckungsfähigkeit der Krankheit also außer allem Zweifel steht, ist die Art der Verbreitung und Übertragung des Infektionsstoffes von Kranken auf Gesunde noch nicht mit Sicherheit erforscht worden. Wenn schon in der Epidemiologie viele noch der Forschung bedürftige Fragen existieren, so gilt das in höherem Maße für die Prophylaxis. Wir besitzen bis jetzt keine sicheren Anhaltspunkte für die Bekämpfung.

22. VORLESUNG.

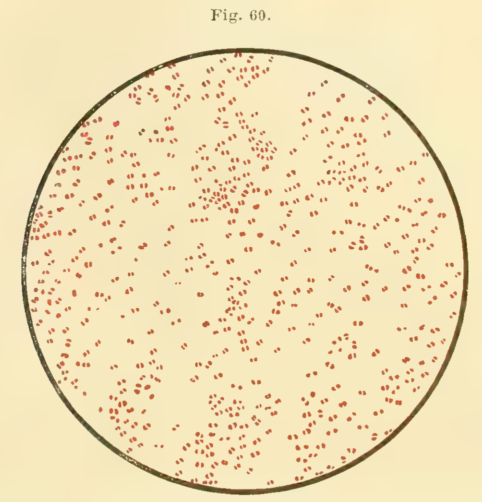
Meningitis cerebrospinalis epidemica (Genickstarre).

Geschichtliches

Die Genickstarre ist zwar erst seit dem Jahre 1805 als spezifische epidemische Infektionskrankheit erkannt und beschrieben worden, aber sicher, wie die meisten Infektionskrankheiten, schon sehr alt. Darauf deuten wenigstens Angaben in den Werken von *Arethaeus* und *Paulus von Ägina* hin, welche vermuten lassen, daß die Krankheit bereits im ersten und zweiten bzw. siebenten Jahrhundert n. Chr. in Italien geherrscht hat. Die Genickstarre trat um das Jahr 1805 in Europa und Amerika in Form einer größeren Epidemie auf, die, wie *Hirsch* angibt, bis zum Jahre 1830 währte. Nach einigen Jahren der Ruhe begann eine neue Ausbreitung von 1835—1850. Wenn wir den Ausführungen von *Hirsch* folgen, so haben wir in der dritten Periode der epidemischen Ausbreitung der Genickstarre von 1854—1875 bei weitem den heftigsten Ausbruch und die größte Verbreitung der Seuche zu verzeichnen. In der vierten Periode, welche von 1875 ab zu rechnen ist, ist die Krankheit nie recht zum Erlöschen gekommen. Vielfach waren es sporadische Fälle von Genickstarre, wie sie sich auch zwischen den genannten Perioden stets gefunden haben. Nicht selten kam im Anschluß an sporadische Erkrankungen ein gehäuftes Auftreten von Genickstarre in bestimmten Gebieten oder Örtlichkeiten vor. In Deutschland kam es 1863 zu Massenerkrankungen in Oberschlesien, 1885 wurde eine größere Verbreitung in der Rheinprovinz beobachtet; in New-York, Boston, St. Louis und anderen größeren Städten Amerikas entstanden verschiedentlich kleinere oder größere Epidemieen. Mit besonderer Heftigkeit wütete im Winter 1904/05 bis spät in das Frühjahr 1905 hinein die Genickstarre im oberschlesischen Industriebezirk und in den angrenzenden Teilen von Galizien und Russisch-Polen. Allein auf preußischem Gebiet sind nach den Mitteilungen von *Kirchner* annähernd 3000 Erkrankungen mit fast 2000 Todesfällen zu verzeichnen gewesen. Diese letzte oberschlesische Epidemie ist von besonderer Bedeutung, weil sie nicht nur die Erkenntnis wichtiger epidemiologischer und klinischer Tatsachen, sondern auch das Studium der bisher immer noch strittigen Frage, ob der Diplococcus intracellularis meningitidis der Erreger der Seuche ist, ermöglicht hat. Die außerordentlich zahlreichen, namentlich durch die Arbeiten von *v. Lingelsheim* in Beuthen sowie ausgedehnte von *Ruge* und im Institut für Infektionskrankheiten durch *Kutscher* ausgeführte

Kontrolluntersuchungen haben einerseits das regelmäßige Vorkommen des Meningococcus in der Cerebrospinalflüssigkeit von Genickstarrekranken und in der Nasenhöhle bei Menschen aus ihrer Umgebung,

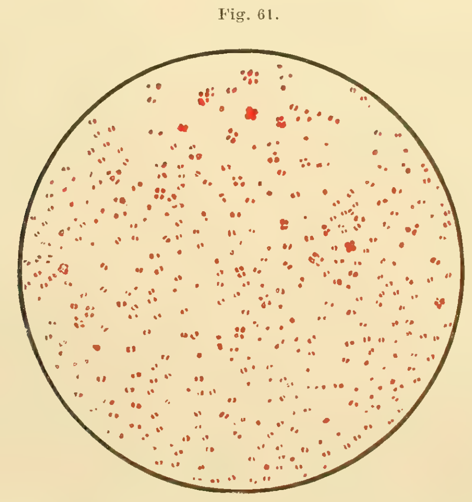
Fig. 60.



Reinkultur des Meningococcus. Überwiegen der Semmelformen.

andrerseits das Fehlen dieser Kokkenart bei gesunden Menschen, die der Infektion nicht ausgesetzt sein konnten, sowie der an Meningitis nicht epidemischer Natur Erkrankten und Gestorbenen erwiesen.

Fig. 61.



Reinkultur des Meningococcus. Verschiedenheit der Form und Färbbarkeit.

Von einigen Forschern war behauptet worden, daß auch Pneumokokken und Streptokokken epidemische Genickstarre hervorrufen könnten. So wenig daran gezweifelt werden kann, daß die genannten Kokken-

arten allein, primär oder sekundär im Anschlusse an Otitis media, Sepsis usw., Meningitis hervorrufen können, so sicher sind sie nicht Erreger der eigentlichen epidemischen Genickstarre. Es kann auch gehäufte Fälle von Pneumokokken-Meningitis geben, wie es gelegentlich zu einer Anhäufung von Pneumonieen oder Pneumokokken-Anginen kommt.

Der Meningococcus. Morphologie. Der Diplococcus intracellularis meningitidis oder, wie er kürzer und ebenso prägnant bezeichnet wird, der Meningococcus wurde zuerst von *Weichselbaum* gesehen, welcher ihn bei 6 sporadischen Fällen von Meningitis fand. Später gelang es *Jäger* bei einer Meningitisepidemie, die sich unter Rekruten der in Stuttgart befindlichen Truppenteile ausbreitete, den *Weichselbaum*schen Kokkus wiederzufinden und damit den Nachweis zu führen, daß der von *Weichselbaum* bei sporadischen Fällen von Meningitis gefundene Diplococcus intracellularis der Erreger auch der epidemischen Genickstarre ist.

Der Meningococcus hat die größte Ähnlichkeit mit dem Gonococcus. Er findet sich sowohl im kranken Menschen wie in Kulturen meist in Paaren angeordnet (Fig. 60), die sich häufig zu Gruppen von vier vereinigen, so Tetraden bildend. Die Kokken, die namentlich innerhalb der Zellen, aber auch in Kulturen häufig Semmelform aufweisen, färben sich leicht mit den basischen Anilinfarben. Allerdings treten häufig ziemlich heftige Unterschiede in der Färbbarkeit der einzelnen Kokken auf, manche Exemplare färben sich intensiv, andere unter denselben Bedingungen fast gar nicht (Fig. 61). Es handelt sich bei den schlecht färbbaren Exemplaren höchstwahrscheinlich um abgestorbene Kokken oder Degenerationsformen.

Der *Gram*schen Färbung sind die Meningokokken nicht zugänglich. Man findet in Lehrbüchern und Monographien zuweilen die Angabe, daß die Meningokokken sich nach *Gram* färbten. Diese Angabe ist ebenso unrichtig wie diejenige von einem unsicheren Verhalten der Meningokokken gegenüber der *Gram*schen Methode. Die Meningokokken entfärben sich vielmehr außerordentlich leicht bei Anwendung des *Gram*schen Verfahrens. Vereinzelte, nicht entfärbte Exemplare finden sich zuweilen an dicken Stellen der Präparate. Das findet man aber auch bei anderen gramnegativen Bakterien fast in jedem Präparat. Die Meningokokken sind unbeweglich und bilden keine Sporen.

Kulturelles Verhalten. Ihre Züchtung gelingt am besten bei Bruttemperatur; unterhalb von 25° findet ein Wachstum nicht statt. Die Reaktion der Nährböden ist am besten deutlich alkalisch zu wählen. Wenngleich sich auch auf gewöhnlichem Agar Wachstum erzielen läßt, so ist dasselbe doch ein üppigeres, wenn dem Nährboden nicht erhitztes menschliches oder tierisches Eiweiß, z. B. Blut oder Serum, zugesetzt ist. Besonders gut pflegen die Meningokokken sich auf *Löffler*schem Blutserum oder auf Ascitesagar (s. Anhang) zu entwickeln. Nach mehrmaligen Umzüchtungen der Meningokokken auf Nährböden mit nativem Eiweiß gelingt eine Züchtung einzelner Stämme auf gewöhnlichem Agar, der mit Pepton Chapoteaut hergestellt ist. Auch unter diesen Umständen pflegt nach der ersten Übertragung der Meningokokken von der Ascitesagarkultur auf den gewöhnlichen Agar das Wachstum nur sehr spärlich zu sein. Eine Reihe von Kulturen geht gar nicht an. In der Regel zeigen sich nach 24 Stunden nur in einem Teile der beimpften Agarröhrchen eine oder mehrere Kolonieen. Impft man nun von einer auf Agar gewachsenen Kolonie von

neuem ab, so erhält man alsdann nach 24 Stunden fast immer eine üppige Kultur, die man unter Einhaltung von gewissen Vorsichtsmaßregeln in einzelnen Fällen lange fortführen kann. Die Kulturen müssen dabei sorgfältig vor der Einwirkung des Lichtes behütet werden und dürfen nur möglichst kurze Zeit außerhalb des genau zwischen 36° und 37° eingestellten Brutschrankes verweilen. Nicht alle Kulturen lassen sich auf gewöhnlichem Agar zur Vermehrung bringen. Für die erste Züchtung aus dem menschlichen Körper ist es notwendig, erstarrtes Serum, Serumagar oder mit menschlicher Ascites-, Ovarialcysten- etc. -Flüssigkeit gemischten Agar zu verwenden. Auf diesem letzteren Nährboden wachsen die Meningokokken in Form von glasig durchscheinenden Kolonieen, die in ihrem Aussehen lebhaft an Vibrionenkulturen erinnern. Der Zusatz von Traubenzucker befördert das Wachstum, Glyzerin ist nicht wachstumsfördernd. Auf Blutagar wachsen die Meningokokken ähnlich wie die Gonokokken. Auf Gelatine ist schon deshalb, weil dieselbe bei niedriger Temperatur gehalten werden muß, ein Wachstum nicht zu erzielen. In Peptonwasser und Bouillon findet nur eine kümmerliche Vermehrung der Kokken statt. Auf Kartoffeln und in Milch ist aber einigen Autoren eine Züchtung gelungen. Milch wird nicht zur Gerinnung gebracht.

Resistenz. Die Meningokokken haben auf künstlichen Nährböden eine verhältnismäßig geringe Lebensfähigkeit, namentlich die in erster Generation aus dem kranken Menschen gezüchteten Kulturen lassen sich schlecht fortpflanzen, oft sind sie schon nach 1—2 Tagen abgestorben. Kulturen, welche häufiger überimpft sind und sich also an die künstlichen Nährböden bis zu einem gewissen Grade gewöhnt haben, weisen oft eine längere Lebensfähigkeit auf. Es gibt aber kaum andere, auf künstlichen Nährböden wachsende Mikroorganismen, bei denen die Schwierigkeiten der Fortzüchtung so große sind, wie bei den Meningokokken. Ohne daß ein Grund aufzufinden wäre, büßen Kulturen, die bereits lange Zeit fortgezüchtet sind, plötzlich ihr Wachstum ein, selbst wenn alle Vorsichtsmaßregeln beobachtet wurden. In angetrocknetem Zustande verlieren sie außerordentlich rasch ihre Entwicklungsfähigkeit. Erhitzung auf höhere Temperaturen (56° C), diffuses Tageslicht, Sonnenlicht, Desinfektionsmittel in geringen Konzentrationen töten die Meningokokken in außerordentlich kurzer Zeit ab oder schädigen sie so, daß sie sich auf künstlichen Nährböden nicht mehr entwickeln. Wir müssen also die Meningokokken als sehr empfindliche Gebilde betrachten, welche außerhalb des menschlichen Körpers weder eine nennenswerte Vermehrung, noch eine länger dauernde Konservierung erfahren können.

Tierpathogenität. Die Tierpathogenität der Meningitiserreger ist eine außerordentlich geringe. Spontane Erkrankungen an Meningitis, verursacht durch Meningokokken, sind bei Tieren noch nie beobachtet worden. Die epidemische Genickstarre ist eine spontan ausschließlich beim Menschen vorkommende Erkrankung. Die meisten Versuchstiere sind auch für die experimentelle Infektion mit Meningokokken fast völlig refraktär. Von den kleinen Laboratoriumstieren sind die Meerschweinchen noch die empfänglichsten. Namentlich junge Meerschweinchen lassen sich durch Einführung von Kulturmengen in die Pleura- oder Peritonealhöhle tödlich infizieren. Aber auch bei Versuchen an dieser Tierart kommen starke Schwankungen in der Virulenz der Kulturen und der Empfänglichkeit der einzelnen Tiere in Betracht. Es fehlt bis jetzt noch an Methoden, die Infektion mit Meningo-

kokken bei Meerschweinchen und überhaupt bei Tieren so zu gestalten, daß sie bei jedem Meerschweinchen von bestimmter Körpergröße und bei einer bestimmten Dosis der Kulturmasse tödlich endet. Einige Forscher wollen Ziegen und Affen durch Einführung der Meningokokken in den Subduralraum oder den Rückenmarkssack tödlich infiziert und eine der menschlichen Genickstarre gleiche Erkrankung erzielt haben. Diese Versuche bedürfen jedoch noch der Bestätigung.

Agglutination.

Zur Bestimmung der Artzugehörigkeit der Meningokokken leistet neben den morphologischen und kulturell-biologischen Prüfungen die Bestimmung der Agglutinabilität gute Dienste. Agglutinierendes Serum läßt sich an Pferden, Ziegen und Kaninchen durch intravenöse Injektion von abgetöteten Meningokokkenkulturen erzeugen. Es ist bei Feststellung der Agglutinabilität von Meningokokkenkulturen unbedingt notwendig, die mit Serum und Kultur beschickten Röhrchen auch nach 24 Stunden zu untersuchen. Die Agglutination tritt nämlich bei dieser Kokkenart oft erst nach 24 Stunden ein, während die Untersuchung nach 1 Stunde das Phänomen noch nicht erkennen ließ. Die Identifizierung der Meningokokken läßt sich mit Hilfe eines hochwertig agglutinierenden Serums bei Benutzung der makroskopischen Probe zuverlässig ermöglichen. Jedoch muß mit dem Vorkommen von schwer agglutinablen Stämmen dieser Kokkenspezies gerechnet werden. Die Unterschiede in der Agglutinabilität der einzelnen Kulturen sind meist größere, als diejenigen der morphologischen, kulturellen und biologischen Eigenschaften der Meningokokken. Sie treten zudem hier viel häufiger in Erscheinung, als bei anderen spezifischen Bakterien.

Klinische Symptome der Genickstarre.

Die klinischen Symptome der epidemischen Genickstarre haben vieles mit den Kennzeichen gemeinsam, welche sich auch bei anderen Erkrankungen der Gehirnhäute, z. B. bei der tuberkulösen Meningitis finden. Es gibt verschiedene Formen der Erkrankung, mit allen Abstufungen. Man unterscheidet demgemäß foudroyante, schwere und abortive Fälle. Der Verlauf kann ein akuter, subakuter oder gar chronischer sein. Ganz besonders charakteristisch für die genuine Genickstarre sind die foudroyanten Fälle, bei denen innerhalb weniger Tage oder gar Stunden nach Auftreten der ersten Symptome der Tod erfolgt. Man hat diese Form auch als apoplektiforme bezeichnet. Kinder, die in scheinbar voller Gesundheit spielen, fallen mit einem Aufschrei um, werden bewußtlos und sterben in 3—4 Stunden unter Krampferscheinungen. Das Fieber bietet im allgemeinen keine typischen Kurven dar, zeigt häufig einen remittierenden Typus, ebenso oft aber auch intermittierende Anfälle. Meist setzt die Krankheit ohne Prodrome mit hohem Fieber und Schüttelfrost, starker Abgeschlagenheit und Schmerzen in Kopf und Nacken ein. Die Schmerzen haben häufig einen bohrenden Charakter, so daß die Kranken geradezu vor Schmerz schreien. Häufig besteht starkes Erbrechen. Der Kopf ist nach hinten gezogen, der Nacken ist steif. Passive Bewegungen sind sehr schmerzhaft. Dazu treten Lähmungen verschiedener Muskelgruppen, namentlich der Augenmuskeln. Es stellt sich Strabismus convergens oder divergens ein. Sehr konstant soll das *Kernig*sche Symptom sein, welches darin besteht, daß beim Vorwärtsbeugen des Rumpfes eine starke Flexionsstellung der Beine sich einstellt. Die Symptome von seiten des Nervensystems sind wechselnd, wie überhaupt das klinische Bild für

diese Erkrankung sehr mannigfaltig ist. Welche Symptomenkomplexe im einzelnen Falle von seiten des Nervensystems in Erscheinung treten, hängt zum größten Teile von der Ausbreitung des Entzündungsprozesses in den Hirnhäuten und vor allem davon ab, ob der Prozeß sich mehr an der Konkavität oder Konvexität des Gehirns abspielt. Es können Schwindel, Hyperalgesie, tonische und klonische Krämpfe, Muskellähmungen (Strabismus und Ptosis) bestehen. Daneben kommen komatöse und Exzitations-Zustände zur Beobachtung. Mit Giftwirkung auf das Zentralnervensystem steht die starke Abmagerung in Zusammenhang, die als Folgeerscheinung bei vielen Genickstarrefällen sich einstellt.

Als Folgezustand der Meningitis ist Hydrocephalus internus zu betrachten. Nach Ablauf des akuten Prozesses stellt sich häufig eine chronische Entzündung der Intima der Ventrikel ein, ein langsames und unaufhaltsames Siechtum bedingend.

Gelenkaffektionen und Perikarditis sind wohl als die Folge von Mischinfektion mit Streptokokken oder Staphylokokken aufzufassen, die sich gelegentlich an dem Krankheitsprozeß als sekundär infizierende Mikroorganismen beteiligen.

Masern- oder scharlachähnliche Exantheme wurden in verschiedenen Epidemieen, so z. B. während der letzten im oberschlesischen Industriebezirk (1904/1905), beobachtet. Wenn Genesung eintritt, so bleiben häufig schwere Störungen im Gebiete bestimmter Hirnnerven zurück, die an ihrer Austrittsstelle aus dem Gehirn durch den entzündlichen Prozeß dauernd geschädigt werden; vor allem gefürchtet ist die Entstehung von Taubheit, Verlust der Sprache, Erblindung oder starke Herabsetzung des Sehvermögens. Bei vielen Fällen von Genickstarre bestehen Entzündung der Schleimhäute des Nasenrachenraums, Rhinitis und Entzündung der Nebenhöhlen der Nase. Herpes wird häufig beobachtet.

Diagnose.

Wenngleich es bei dem Vorhandensein aller genannten Symptome, zumal wenn sich mehrere Krankheitsfälle in einem Orte oder einem Hause häufen, meist möglich sein wird, schon aus den klinischen Symptomen die Diagnose „epidemische Genickstarre“ abzugeben, so ist die Abgrenzung der Krankheit von anderen Meningitisformen, namentlich der tuberkulösen und der durch Streptokokken und Pneumokokken verursachten Form der Gehirnhautentzündung mit Sicherheit nur durch den Nachweis der spezifischen Infektionserreger möglich. Es muß bei dem heutigen Stande der Wissenschaft als Erreger der epidemischen Genickstarre der Diplococcus intracellularis meningitidis betrachtet werden.

Die diagnostischen Maßnahmen zur Erkennung der Krankheit sind verschiedene, je nachdem es sich um Erhebung von Befunden an der Leiche oder beim kranken Menschen handelt. Um bei der Leiche die Kokken zu finden, wird man sich im allgemeinen mit der Lumbalpunktion nicht begnügen können, weil man zu wenig Flüssigkeit zur Untersuchung erhält. Es wird notwendig sein, die Sektion zu machen.

Obduktionsbefund.

Der pathologisch-anatomische Befund zeigt starke Veränderungen an der Pia mater des Gehirns und Rückenmarks. Die weiche Hirnhaut ist meist sehr blutreich und milchig getrübt, im Subarachnoidealraum findet sich ein seröses oder eitriges, häufig mit Blut gemischtes Exsudat, in dem fibrinöse Flocken schwimmen. Häufig finden sich die

Hauptveränderungen an der Hirnbasis, mitunter dehnt sich aber die Entzündung über die ganze Oberfläche des Gehirns bis herunter zum verlängerten Mark und Rückenmark aus. In den Ventrikeln ist meist reichliche Flüssigkeit angehäuft mit blutigen Beimengungen.

Fundort der Kokken in der Leiche. Mikroskopische Präparate, welche man aus dem Eiter oder dem Exsudat der Hirnhöhle anfertigt, zeigen die intracellulär gelegenen Erreger. Häufig ist es notwendig, viele Präparate zu färben, ehe man die mit Kokken vollgestopften Zellen findet. Bei negativem Befunde kann man nicht ohne weiteres epidemische Genickstarre ausschließen. Um die Diagnose sicher zu stellen, müssen Kulturversuche gemacht werden, wobei am besten der Bodensatz der zentrifugierten Exsudate zur Aussaat auf Ascitesagar verwendet wird. Auch negative Kulturversuche beweisen nicht, daß epidemische Genickstarre auszuschließen ist, denn die Meningokokken gehen nicht nur während des Verlaufes der Krankheit ununterbrochen in der Arachnoideal- und Lumbalflüssigkeit zugrunde, sondern sterben namentlich nach dem Tode des Patienten rasch ab. In Leichen, die älter als 48 Stunden sind, ist es bisher noch nicht gelungen, Meningokokken nachzuweisen, selbst wenn sie zur Zeit des Todes in der Lumbalflüssigkeit in Mengen vorhanden waren. Die Behauptung, daß Meningokokken sich auch außerhalb des Schädels und Rückenmarkskanals, im Blut oder in den inneren Organen des Menschen vermehren, kann als einwandfrei bewiesen bisher nicht gelten. Dagegen kann das Blut sehr wohl als Vehikel der Meningokokken gelegentlich in Frage kommen.

Untersuchung der Lumbalflüssigkeit. Beim lebenden Menschen ist das wichtigste Untersuchungsmaterial für die bakteriologische Diagnose der mittelst Lumbalpunktion gewonnene Liquor cerebrospinalis. Die von *Quincke* in die ärztliche Technik eingeführte Lumbalpunktion hat bei der Genickstarre nicht nur diagnostischen Wert, sondern besitzt auch therapeutische Effekte. Nach sorgfältiger Reinigung und Desinfektion der Haut wird bei dem Patienten, der sich in sitzender oder liegender Stellung mit stark nach vorn gekrümmter Wirbelsäule befindet, ein mit Mandrin versehener Troikart zwischen den dritten und vierten Lendenwirbel (in der Höhe der beiden Darmbeinschaufeln) vorsichtig eingeführt. Die Flüssigkeit muß langsam aus dem Lumbalsack abgelassen werden. Durch ein Manometer kontrolliert man, daß der Druck nicht zu tief sinkt. Für diagnostische Zwecke genügt die Entnahme von 10—20 *ccm*; mehr als 100 *ccm* sollten, wenn auch eine Herabsetzung des intrakraniellen Druckes angestrebt wird, auf einmal nicht abgenommen werden. Die aus der Kanüle ausfließende Flüssigkeit wird in sterilen Zentrifugengläschen aufgefangen und ausgeschleudert. Aus dem sich bildenden Bodensatz werden Deckglaspräparate hergestellt, die mit Methylenblau und nach der *Gram*schen Methode gefärbt werden. Ein Teil des Bodensatzes wird auf Serumagarplatten ausgestrichen. Genau wie bei der Leiche spricht ein negativer Befund nicht mit Sicherheit gegen epidemische Genickstarre. Es kann sich in diesen Fällen aber auch um eine durch Pneumokokken verursachte Meningitis oder um eine tuberkulöse Entzündung der Hirnhäute handeln. Bei Verdacht auf letztere ist auf Tuberkelbazillen zu untersuchen, gegebenenfalls unter Heranziehung des Tierversuches. Bei der Pneumokokken- und Streptokokkenmeningitis, die zwar nicht als eigentliche Epidemie, aber doch auch gehäuft auftreten kann, pflegen sich die nach *Gram* färbbaren Kokken meist in großer Menge

in der Lumbalflüssigkeit zu finden, vielfach in der freien Flüssigkeit, zum Teil auch in Zellen eingeschlossen. Die Pneumokokken weisen Kapseln auf, die Streptokokken liegen in Ketten.

Untersuchung des Nasenrachensekretes.

Für diagnostisch-bakteriologische Untersuchungen kommt ferner das Sekret des Nasenrachenraumes in Frage. Um es zu gewinnen, benutzt man einen kleinen sterilisierten Wattebausch, der an einem dünnen Draht befestigt ist. Dieses Instrument, das etwas länger sein muß als die bekannten Apparate zur Entnahme des Materials von den Mandeln für die Diphtheriediagnose, wird von der äußeren Nasenöffnung möglichst vorsichtig bis an die hintere Rachenwand oder besser vom Munde aus in den Nasenrachenraum eingeführt. Die Untersuchung des so gewonnenen Materials erfolgt durch Aussaat auf Ascites-Agarplatten. Verdächtige Kolonieen, die nach 24stündiger Bebrütung bei 37° C erhalten sind, werden durch mikroskopische Präparate sowie durch Agglutination mittelst eines hochwertigen Meningokokkenserums untersucht. Man muß bei der Untersuchung von Kokkenkulturen, welche aus dem Nasenrachenraum isoliert sind, mit der Artbestimmung besonders vorsichtig sein. Wenn in einem Ausstrichpräparat aus Nasensekret mikroskopisch intracelluläre Kokken gefunden werden, welche den Meningokokken morphologisch ähneln, so darf man diese selbst dann nicht ohne weiteres als Meningokokken aussprechen, wenn sie sich gramnegativ verhalten. Es sind stets Züchtungsversuche anzustellen.

Epidemiologie.

Die Ausbreitung der Genickstarre erfolgt langsam. Der Beginn einer Epidemie ist meist schleichend, indem hie und da in einer Stadt oder den Dörfern eines Kreises sporadische Fälle auftreten. So kommt es nach und nach zu einer Ausbreitung des Infektionsstoffes. Oft hört die Seuche nach wenigen Erkrankungen auf, um einige Monate später wieder aufzutreten. Dieses scheinbare Erlöschen und unregelmäßige Aufflackern, für das wir eine Erklärung noch nicht haben, zeigt, daß bei der Verbreitung der Infektion besondere Umstände vorhanden sind, die wir zu erforschen versuchen müssen. Wenn wir in den Meningokokken auch zweifellos die Erreger der epidemischen Genickstarre vor uns haben, so ist doch manches in der Pathologie und namentlich in der Epidemiologie dieser Infektionskrankheit noch weiterer Studien bedürftig. Die Erfahrung zeigt uns, daß die epidemische Genickstarre in einigen Epidemieen vorwiegend Kinder, namentlich solche bis zum 6. Lebensjahre befällt, in anderen Epidemieen aber namentlich jüngere Erwachsene ergreift. Die Krankheit weist zeitliche Schwankungen auf; größere Epidemieen kommen meist im Winter und im Frühjahr vor, um mit dem Beginn der wärmeren Witterung wieder aufzuhören. Besonders auffallend ist die örtliche Begrenzung der Genickstarre. Verschiedentlich ist sie auf bestimmte Häuser oder Stadtviertel beschränkt. Mit Vorliebe breitet sie sich aus in Kasernen, Pensionaten, Gefängnissen und dicht bewohnten Gebäudekomplexen. Neben diesen Fällen, die wegen ihres Vorkommens in bestimmten Gebäuden miteinander in Zusammenhang gebracht werden können, kommen in befallenen Ortschaften stets Erkrankungen an Genickstarre vor, bei denen es trotz sorgfältigster Nachforschungen nicht gelingt, die Verbindung zwischen den einzelnen Krankheitsfällen oder -herden herzustellen, wie das bei anderen Infektionskrankheiten so leicht ist. Auffallend ist geradezu die Eigenschaft der Seuche, nicht durch Kontakt sich auszubreiten. In dicht bevöl-

kerten Häusern, in kinderreichen Familien erkrankt häufig nur ein Mensch oder mehrere Mitglieder einer Familie, diese meist gleichzeitig oder kurz nacheinander, ohne daß es trotz des nahen Zusammenwohnens zu einer Häufung der Fälle kommt. Auch die Schule trägt in der Regel nicht, wie man es doch erwarten sollte, zur Verbreitung der Genickstarre bei. Das ist um so auffälliger, als wir bei anderen Infektionskrankheiten, die ähnlich wie die Genickstarre vorwiegend jugendliche Personen und Kinder ergreifen, das Zusammensein der Kinder in der Schule als förderlich für die Ausbreitung der Infektion sehen.

Gesunde Kokkenträger. Es ist anzunehmen, daß die Verbreitung der Infektion hauptsächlich durch Menschen erfolgt, welche die Meningokokken in ihrem Nasenrachenraum beherbergen. Für diese Theorie liegen ganz bestimmte Anhaltspunkte vor. Die Meningokokken werden in einem großen Prozentsatz bei Meningitiskranken in dem Sekret der Nase und des Rachens gefunden. Auch bei Gesunden aus der Umgebung von Erkrankten sind echte Meningokokken in der Nasenrachenhöhle sehr oft durch Züchtung nachgewiesen worden. Aus diesen Befunden ist nun weiter die Annahme konstruiert worden, daß von der Nasenhöhle aus die Kokken durch die Siebbeinzellen längs der Lymphscheide des Olfactorius oder von der Rachenmandel aus längs der Carotis in die Gehirnhäute transportiert werden. Es mag dahingestellt bleiben, ob die Erreger von dem Nasenrachenraum direkt durch die Schädelbasis oder aber auf dem Umwege der Blutbahn in die Meningen gelangen. Das letztere ist allerdings das Wahrscheinlichere. Unter allen Umständen ist aber das häufige Vorkommen der Meningokokken in dem Nasenrachenraum eine epidemiologisch sehr wichtige Tatsache. Da der Nasenrachenraum eine mit der Außenwelt kommunizierende Höhle des Körpers ist, werden deren Sekrete und mit ihnen die Erreger der Meningitis epidemica in der mannigfachsten Weise beim menschlichen Verkehr verbreitet.

Das sprungsweise Auftreten der Genickstarre würde durch das Vorhandensein von gesunden Kokkenträgern hinreichend erklärt werden können. Es bleibt allerdings immer eine auffällige Tatsache, daß Ärzte, Krankenpfleger und andere Personen, die in innige Berührung mit Menigitiskranken kommen, selten oder gar nicht erkranken. Es ist auch durch diese Tatsache allein nicht verständlich, weshalb durch die Schulen keine starke Ausbreitung der Infektion erfolgt. Die zeitliche Verbreitung der Krankheit, namentlich das Vorwiegen der Erkrankungen während der rauheren Jahreszeit würde bei Annahme der Nase als Eintrittspforte verständlicher, weil mit der Zunahme von Rachenerkrankungen, wie sie im Herbst, Winter und Frühjahr stets erfolgt, auch die Verbreitung und Aufnahme des Infektionsstoffes sich vermehren wird.

Disposition. Viele Tatsachen sprechen dafür, daß beim Zustandekommen der Genickstarreerkrankungen die Disposition eine erhebliche Rolle spielt. Man hat gesagt, daß die meisten Menschen verhältnismäßig wenig empfänglich für die Meningokokken sind und daß nur diejenigen, bei denen ein Trauma, Alkoholismus, Erkältung oder andere Infektionskrankheiten und namentlich die lymphatische Konstitution eine besondere, allgemeine oder lokale Disposition schaffen, erkranken. Bei Menschen aber, bei welchen diese Dispositionsmomente fehlen, oder eine natürliche starke Unempfänglichkeit vorhanden ist, käme es, trotzdem

Meningokokken in der Nase vorhanden sind und wuchern, nicht zur Erkrankung. Viele epidemiologische Momente sowie auch die häufigen Erkrankungen bei Kindern, unter denen die lymphatische Konstitution (allgemeine Drüsenschwellungen und starke Vergrößerung der Rachentonsille) weit verbreitet ist, sprechen für die Annahme einer besonderen Disposition. Bei einer den Meningokokken nahestehenden Bakterienart, den Staphylokokken, sind die Einflüsse der Disposition (z. B. Diabetiker) für das Zustandekommen einer Erkrankung allgemein anerkannt.

Bei diesem Stande der wissenschaftlichen Forschung sind wir mit der Prophylaxe der Krankheit noch ziemlich im Unsicheren. Die Isolierung der Meningitiskranken ist unter allen Umständen durchzuführen, wenn möglich sind auch die Angehörigen der Erkrankten abzusondern. Eine Reinigung und Desinfektion der Wohnungen, in denen Fälle von Genickstarre vorgekommen sind, ist stets vorzunehmen. Aber in so zielbewußter Weise, wie beispielsweise bei der Cholera und Malaria, können wir unsere Prophylaxis heute noch nicht einrichten, denn wir kennen bei der Genickstarre die epidemiologischen Gesetze noch nicht so genau. Die Kokkenträger, die als Verbreiter der Infektion in Frage kämen, sind nach Möglichkeit zu isolieren und solange ärztlich zu behandeln, bis ihr Nasenrachensekret als kokkenfrei befunden wird. *Prophylaxis.*

Was die Therapie anbetrifft, so haben wir bis jetzt noch kein spezifisches Mittel in der Hand. Es ist zwar gelungen, ein spezifisches agglutinierendes Serum an Tieren durch Injektion steigender Dosen der Meningokokken herzustellen, aber über therapeutische Versuche mit diesem Serum liegen bis jetzt noch keine Angaben vor. Es wird trotzdem zu versuchen sein, auf dem Wege der Immunisierung bei größeren Tieren ein Immun- oder Heilserum gegen die Genickstarre herzustellen. Wie neuere, im Institut für Infektionskrankheiten ausgeführte Versuche zeigen, sind in dem Meningokokkenserum, welches an Pferden durch subkutane Vorbehandlung mit Meningokokken hergestellt wird, Immunkörper vorhanden. *Therapie.*

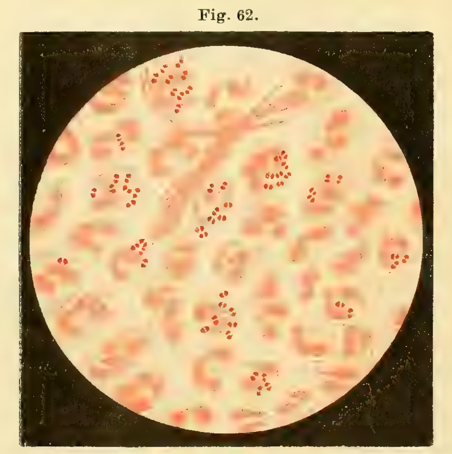
Von erheblichem Erfolge ist bei vielen Fällen von epidemischer Genickstarre die Lumbalpunktion mit vorsichtiger Ablassung größerer Flüssigkeitsmengen (zirka 100 *ccm*). Im übrigen ist die Therapie in erster Linie eine symptomatische. Bei denjenigen Kranken oder Gesunden, welche Meningokokken in ihrem Nasenrachenraum beherbergen, wird eine Nasen- und Rachenspülung mit desinfizierenden Mitteln anzuwenden sein, um so zu versuchen, die Nasenhöhle als Infektionsquelle für die Umgebung der betreffenden Menschen auszuschalten.

Micrococcus catarrhalis.

In bezug auf morphologisches und kulturelles Verhalten steht den Meningokokken eine Kokkenart nahe, welche zuerst von *Seifert,* später auch von anderen Autoren in großen Mengen im eitrigen Bronchialsekret bei fieberhafter Bronchitis gefunden wurde. Auch bei Katarrhen der Nase und des Rachens ist sie mehrfach im eitrigen Sekret nachgewiesen worden. Sie wurde genauer von *Pfeiffer* studiert und von diesem mit dem Namen „Micrococcus catarrhalis“ belegt, weil es wohl kaum zweifelhaft sein kann, daß sie bei gewissen, nicht sehr schwer verlaufenden katarrhalischen Erkrankungen des Respirationstraktus das ursächliche Moment darstellt.

Der Micrococcus catarrhalis ist unbeweglich, liegt meist in Paaren angeordnet und hat dadurch eine große Ähnlichkeit mit dem Gonococcus. Er wird bei der Behandlung nach *Gram* entfärbt. Auf den gebräuchlichen Nährmedien findet Wachstum statt; auf Gelatine nur langsam und ohne Verflüssigung derselben. Die Agarkulturen haben eine gewisse Ähnlichkeit mit denjenigen des Staphylococcus albus, unterscheiden sich von diesen aber durch ihr zarteres Aussehen. Auf Blutagar entstehen üppige, weißliche Kolonieen, die nicht zusammenfließen. Die Kulturen sterben auf allen Nährmedien ziemlich rasch ab; auch kommt es schon in jungen Kulturen zur Bildung von Involutionsformen, ganz wie bei den Meningokokken. Sehr charakteristisch ist auch die intracelluläre Lagerung der Kokken in den eitrigen Sekreten des Respirationstraktes, wodurch Bilder entstehen, welche den aus Meningealeiter bei Meningitis epidemica oder aus Trippereiter bei Gonorrhoe hergestellten mikroskopischen Präparaten sehr ähnlich sind. Die Tierpathogenität des Micrococcus catarrhalis ist noch erheblich geringer, als diejenige der Meningokokken.

Fig. 62.



Micrococcus catarrhalis im Ausstrichpräparat aus Sputum.

Der Micrococcus catarrhalis kann also durch sein biologisches Verhalten von dem Meningococcus differenziert werden, was besonders bei der Untersuchung von Nasen- und Rachensekret der Genickstarreverdächtigen und ihrer Umgebung von Wichtigkeit ist. Von den Staphylokokken unterscheidet sich der Coccus vor allem durch die Unfähigkeit, die Gelatine zu verflüssigen, und durch die Entfärbung beim *Gram*schen Verfahren. Vom Gonococcus ist der Micrococcus catarrhalis vor allem auf Grund seines kulturellen Verhaltens zu differenzieren.

23. VORLESUNG.

Gonokokkenerkrankungen.

Wenn wir auch in den Werken der Ärzte des Altertums mannigfache Beweise dafür finden können, daß die Gonorrhoe schon als eine infektiöse, von Mensch zu Mensch übertragbare Krankheit den alten Kulturvölkern wohlbekannt war, so fehlen uns doch über die Verbreitung des Trippers in frühen Zeiten genauere Angaben. Die Anschauungen über das Wesen dieser Geschlechtskrankheit wurden besonders verwirrt, als alle venerischen Erkrankungen mit der sich gegen Mitte des 15. Jahrhunderts in Europa ausbreitenden Syphilis identifiziert wurden. Erst gegen Mitte des 19. Jahrhunderts traten verschiedene Forscher für die Selbständigkeit der Gonorrhoe als einer wohlcharakterisierten Krankheit ein. Von der infektiösen Natur war man damals allerdings nicht überzeugt, die Krankheit sollte außer durch gonorrhoischen Eiter auch durch mannigfache chemische Reize, wie sie beispielsweise auch im Lochialsekret vorhanden seien, entstehen können. *Geschichtliches.*

Die Frage der Ätiologie wurde im Jahre 1879 durch *A. Neisser* entschieden, der bei allen frischeren Fällen von Harnröhrentripper bei Männern und Frauen und bei allen gonorrhoischen Augenblennorrhöen regelmäßig ein und denselben Mikroorganismus fand, den er „Gonococcus" nannte. Das Verdienst, den Gonorrhoeerreger zuerst auf koaguliertem menschlichen Blutserum gezüchtet und durch die Übertragung der fortgezüchteten Reinkulturen auf die menschliche Urethra unumstößlich die ätiologische Bedeutung desselben bewiesen zu haben, gebührt *Bumm.*

Die Gonorrhoe ist eine außerordenlich verbreitete Krankheit. Nicht nur alle Kulturvölker weisen enorme Morbiditätsziffern auf, sondern auch die Bewohner unkultivierter Länder sind hochgradig vom Tripper durchseucht. Die Gonorrhoe ist überall der vordringenden Kultur gefolgt. Im Innern des dunklen Erdteiles ist sie nicht weniger verbreitet, wie in Australien, Zentralasien und Amerika, den Südseeinseln und Grönland. Kurz, es gibt wohl kein dem Verkehr erschlossenes Land, das von der Seuche verschont blieb. In Deutschland beträgt nach statistischen Angaben, die den Aufzeichnungen einzelner Krankenkassen entnommen sind, die Morbidität unter den jugendlichen Männern 10—25%. Von der Gesamtbevölkerung einer großen Stadt wurden 9% der Einwohner als gonorrhoisch infiziert ermittelt. Diese Angaben entsprechen sicherlich noch nicht der wirklichen Zahl der Gonorrhoefälle, denn abgesehen von *Verbreitung.*

den großen Schwierigkeiten, die sich einer zuverlässigen Statistik derartiger, der Meldepflicht nicht unterliegender Krankheiten überhaupt entgegenstellen, muß berücksichtigt werden, daß eine große Zahl der Fälle nicht ärztlich behandelt wird und daß die Diagnose der Gonorrhoe beim weiblichen Geschlecht dem Praktiker nicht immer leicht ist.

Übertragung. Die Übertragung der Krankheit findet in erster Linie durch den Koitus statt. Extragenitale Infektionen kommen zwar vor, sind jedoch verhältnismäßig selten Es handelt sich hier am häufigsten um Ansteckungen durch infizierte Wäsche, Betten und Handtücher. Auch Übertragungen durch Badewasser und durch die Benutzung eiterbeschmutzter Klosetts sind theoretisch möglich. Gonorrhoisch infizierte Mütter können während des Geburtsaktes die Konjunktivalschleimhäute der Kinder infizieren, ebenso kann bei neugeborenen Mädchen eine Vulvovaginitis durch eine Infektion in der mütterlichen Vagina entstehen.

Der Gonococcus. Morphologie und Lagerung. Der Gonococcus ist ein Diplococcus, der meist in Form eines Biskuits oder einer Kaffeebohne erscheint. Die Teilung geht so vor sich, daß sich die Einzelkokken in der Richtung einer auf der Längsachse des ursprünglichen Kokkenpaares senkrecht stehenden Achse einschnüren, wodurch der Spalt zwischen den Einzelkokken mehr oval wird. Kurz nach der Teilung liegen dann die Kokken in Gruppen von 4 Einzelexemplaren beisammen. Die gewöhnlichste Form im gonorrhoischen Eiter ist die ausgesprochene Semmel- oder Kaffeebohnenform. Die Größe der Kokken schwankt je nach der Entwicklungsphase und der Behandlung des Präparats. Die gut ausgebildeten Diplokokken messen von Pol zu Pol etwa 1·6 μ, in der Breite 0·8 μ.

Im Ausstrichpräparat aus gonorrhoischem Eiter, dem stets Epithelzellen beigemischt sind, erscheinen die Gonokokken vielfach den Epithelien gleichsam wie Pflastersteine aufgelagert. Weiterhin ist besonders charakteristisch die Lagerung innerhalb der Eiterzellen. Sie füllen mitunter den Protoplasmaleib der Leukocyten vollständig aus. Daß sie wirklich im Innern der Zellen liegen, geht daraus hervor, daß sie nirgends die Grenzen des Zelleibes überschreiten. Auch die vitale Färbung des frischen Präparates, bei der nur intracellulär gelegene Gebilde den Farbstoff annehmen, beweist dies.

Nicht in allen Stadien der Gonorrhoe zeigt das gefärbte Eiterpräparat bezüglich der Lagerung der Gonokokken die gleichen Verhältnisse. Im schleimigen Sekret frischer Fälle, wenn die polynukleären Leukocyten noch fehlen, sieht man die Erreger meist auf den Epithelien liegend. Auch frei außerhalb der Zellen gelegene Bakterien enthält der Schleim in großer Menge, während intracelluläre Kokken nur spärlich angetroffen werden. Ist aber der Ausfluß mehr eitrig geworden, dann überwiegen bei weitem die intracellulär gelegenen Diplokokken. In den späteren Stadien werden die in den Leukocyten liegenden Gonokokken wieder seltener gefunden, es finden sich dann ebenso wie im Sekret der chronischen Krankheitsformen und in den Schleimfäden des klaren Urins (sog. „Filamente“ oder „Tripperfäden“) fast ausschließlich in Häufchen beisammenliegende extracelluläre Kokken. Daß die Erreger nicht aktiv in die Zellen eindringen, sondern daß sie passiv durch Phagocytose aufgenommen werden, ist vor allem deswegen höchstwahrscheinlich, weil die Tripperkokken unbeweglich sind und keine Geißeln besitzen.

Die intracelluläre Aufnahme findet, wie die vergleichende Untersuchung älteren, schon längere Zeit an der Oberfläche der Schleimhaut haftenden Eiters einerseits und des frisch aus dem Gewebe exprimierten Sekretes andrerseits zeigt, erst im freien Eiter außerhalb der Schleimhaut statt. Für den Verlauf der Krankheit ist sie bedeutungslos, da die Gonokokken sich innerhalb der Schleimhaut jahrelang halten und immer wieder zu Exazerbationen führen können.

Färbbarkeit.

Der Gonococcus färbt sich leicht mit allen gebräuchlichen Anilinfarben, am besten mit gewöhnlichem Methylenblau oder mit *Löfflers* Blau. Es entstehen besonders charakteristische Bilder, wenn die Farblösungen recht stark verdünnt angewandt werden. Man sieht dann die Kokken, welche sehr rasch und intensiv den Farbstoff an sich reißen, sich durch ihre dunkelblaue Färbung von dem mattblau erscheinenden Protoplasma gut abheben. Die vielfach empfohlenen Doppelfärbungen geben zwar gute Demonstrationspräparate (am geeignetsten ist hierzu Vorfärbung mit dünner

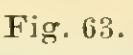
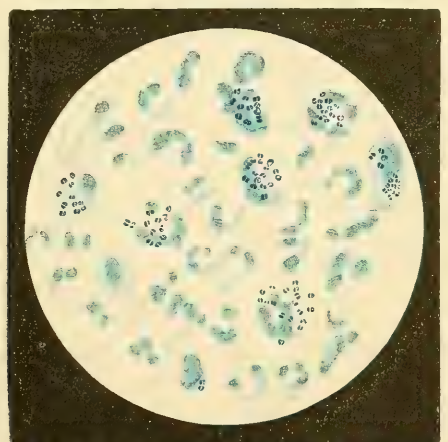


Fig. 63.



Gonokokken im Ausstrichpräparat aus Eiter bei akuter Gonorrhoe.

Eosinlösung und kurze Nachfärbung mit verdünntem *Löffler*schen Methylenblau), haben aber keine besondere diagnostische Bedeutung.

Bei Anwendung der *Gram*schen Methode gibt der Gonococcus den Farbstoff leicht ab und färbt sich mit der Kontrastfarbe. Dieses Verhalten ist bei Untersuchungsmaterial, das aus der Urethra stammt, differentialdiagnostisch bedeutungsvoll, denn es gibt in der Harnröhre nur selten grampositive Kokken, die sich nicht durch ihre Form und Lagerung von dem Gonorrhoecoccus trennen lassen. Bei eitrigen Sekreten aus dem Mastdarm, der Scheide und vor allem aus der Mund- und Nasenhöhle allerdings ist auch der *Gram*schen Methode nur ein geringer Wert beizumessen. In diesen Fällen muß die kulturelle Untersuchung etwaige Zweifel entscheiden.

Um Gonokokken in Schnitten gut zur Darstellung zu bringen, kommt es auf eine kräftige Färbung derselben und eine vorsichtige Differenzierung an. Man verwendet zweckmäßig Lösungen von Methylviolett in Toluidin oder in Anilinwasser (Färbung ca. 30 Minuten). Die

Entfärbung und Aufhellung der Schnitte erreicht man durch nur momentanes Verbringen in Alcohol absolutus und darauffolgende Übertragung in eine Mischung von 1 Teil Alcohol absolutus mit 4 Teilen Xylol. Zum Nachweis von Gonokokken in Schnitten eignen sich Doppelfärbungen nicht.

Kulturelles Verhalten. An künstliche Nährsubstrate stellt der Gonococcus ziemlich hohe Anforderungen. Er hat unkoaguliertes Eiweiß nötig, auf den gewöhnlichen Nährböden, Agar, Glyzerinagar, Gelatine, Bouillon, auch auf *Löffler*schem Blutserum wächst er nicht. Er bedarf einer Wachstumstemperatur, die zwischen 30 und 39° C liegt, das Temperaturoptimum liegt zwischen 36 und 37°. Luftzutritt ist zur Erzielung von Kulturen nötig, bei Sauerstoffabschluß findet nur eine sehr kümmerliche Entwicklung statt. Die Reaktion der Nährmedien soll schwach alkalisch sein. Bemerkenswert ist, daß die Oberfläche der festen Nährsubstrate nicht allzu trocken sein darf, weil der Gonococcus zu seinem Wachstum Feuchtigkeit nötig hat und gegen Austrocknung sehr empfindlich ist.

Als der beste Nährboden für Gonokokken gilt trotz zahlreicher in neuerer Zeit warm empfohlener Spezialsubstrate ein Serumagar, der aus 1 Teil menschlichen Blutserums und 2—3 Teilen des gewöhnlichen Fleischwasser-Pepton-Agars besteht. An Stelle des Blutserums können auch andere eiweißhaltige Körperflüssigkeiten, Ascites-, Hydrothorax- oder Hydrocelenflüssigkeit, verwendet werden, wenngleich dieselben je nach ihrer verschiedenen Zusammensetzung nicht immer gleich gut geeignet sind. Tierische Sera leisten, auch wenn sie durch Erhitzen auf 55° ihrer bakteriziden Wirkung beraubt sind, nicht annähernd dasselbe wie menschliche Eiweißlösungen. Es genügt auch, wenn man menschliches Serum oder Ascitesflüssigkeit in geringen Mengen auf der Oberfläche gewöhnlichen Agars ausstreicht, dagegen ergibt der „Blutagar", wie er bei der Züchtung der Influenzabazillen benutzt wird, viel unsicherere Resultate, wenn auch häufig ein Wachstum der Gonokokken erzielt wird.

Ein weiterer Nährboden, der dem Serumagar zwar nachsteht, dennoch aber wohl brauchbar ist und besonders leichter hergestellt werden kann, ist der Schweineserum-Nutrose-Agar. In einem *Erlenmeyer*-Kölbchen werden 15 *ccm* Schweineserum mit 35 *ccm* Wasser gelöst und 2 bis 3 *g* Glyzerin sowie 0·8—0·9 *g* Nutrose zugefügt. Unter stetem Umschütteln wird die Mischung über der Flamme bis zum Kochen erhitzt und dann nach der 20—30 Minuten dauernden Sterilisierung, mit gleichen Teilen gewöhnlichen 2%igen Agars vermischt, zu Platten ausgegossen.

Die Angaben einzelner Autoren, daß auch auf gewöhnlichem Agar ein sicheres Wachstum der Gonokokken erfolge, wenn derselbe nur bezüglich seiner Alkaleszenz ganz genau eingestellt sei (Zufügen von $^2/_3$ der zur Phenolphtaleïn-Neutralisierung nötigen Natronlösung), haben allgemeine Bestätigung bisher nicht gefunden. Offenbar wird hier durch die mit dem Untersuchungsmaterial gleichzeitig ausgestrichenen Eiter- und Schleimmassen das nötige genuine Eiweiß geliefert und dadurch ein Wachstum ermöglicht. Schon bei der zweiten Übertragung auf gewöhnlichen Agar geht die Kultur in der Regel ein.

Die auf den festen Nährböden gewachsenen Oberflächenkolonieen des Gonococcus erreichen nach 24 Stunden die Größe eines kleinen

Stecknadelkopfes, sind scharf begrenzt, leicht grau gefärbt, matt durchschimmernd und von eigenartig zähschleimiger Konsistenz. Sie wachsen nur langsam, bleiben rund, hören nach 48 Stunden in ihrer Weiterentwicklung auf und konfluieren in der Regel nicht, so daß die Kultur bei reichlichem Wachstum chagrinartig aussieht. Mikroskopisch liefern die Kolonieen außer einer welligen, zart vorgeschobenen Randzone nichts besonders Charakteristisches.

Die zur Gonokokkenzüchtung brauchbaren flüssigen Nährböden entsprechen in ihrer Zusammensetzung genau den eben beschriebenen festen Substraten, an Stelle des Agars tritt hier die Bouillon. In ihnen tritt keine diffuse Trübung auf, sondern es entwickelt sich nach 24 bis 48 Stunden an der Oberfläche eine feinkrümelige Masse, die bei weiterem Wachstum sowie beim Schütteln leicht zu Boden sinkt. Das Kulturmaterial muß in flüssige Nährböden in reichlicher Menge übertragen werden; eine Oberflächenentwicklung wird am besten gewährleistet, wenn die Bakterienmasse am Rande des Röhrchens in der Höhe des Flüssigkeitsniveaus verrieben wird. In flüssigen Nährböden wird durch das Wachstum der Gonokokken eine leichte Säurebildung bewirkt.

Die Resistenz des Gonorrhoeerregers gegen schädigende Einflüsse *Resistenz.* ist äußerst gering. Gegen Austrocknung ist er sehr empfindlich. Man muß deshalb auf festen Nährböden gezüchtete Kulturen, die man lebensfähig erhalten will, spätestens alle 8 Tage, wenn möglich aber jeden 3.—4. Tag weiter übertragen. Auch in Eiter, der an Wäsche oder an Gebrauchsgegenständen haftet, tritt sehr schnell eine Abtötung ein, wenn diese Gegenstände an der Luft trocken aufbewahrt werden. Wo jedoch Feuchtigkeit in genügender Menge vorhanden ist, z. B. an feuchten, mit gonorrhoischem Eiter beschmutzten Handtüchern, können sich die Gonokokken unter Umständen einige Tage lebensfähig und virulent erhalten.

Hitze vernichtet die Tripperkokken sehr schnell, schon Temperaturen von 45° genügen, um sie während einer Dauer von wenigen Stunden sicher abzutöten. Auch bei Gonorrhoekranken kann man vielfach beobachten, daß hohes, längere Zeit anhaltendes Fieber die Weiterentwicklung der Gonokokken hemmt: der Ausfluß wird geringer und Kulturen, die man um diese Zeit aus dem Eiter anlegt, wachsen nur spärlich. Eine völlige Vernichtung der Tripperkeime im kranken Menschen durch hohes Fieber ist bisher jedoch nicht beschrieben worden. Niedere Temperaturen verträgt der Gonococcus etwas besser.

Auch chemischen Mitteln, speziell den Antisepticis gegenüber, ist der Gonococcus sehr wenig widerstandsfähig. Für die Therapie der Gonorrhoe werden in erster Linie Präparate verwandt, welche in die Schleimhaut eindringen, denn die Erreger wuchern nicht nur oberflächlich, sondern auch im Innern der Schleimhaut, in den Drüsen usw. Sublimat und auch das Argentum nitricum sind deshalb wenig geeignet, weil sie mit dem Eiweiß der Schleimhaut sofort unlösliche Verbindungen eingehen und dann nicht weiter in die Tiefe dringen können. Besser wirken die löslichen Silbersalze, unter denen sich in neuerer Zeit das Argonin, Protargol und Argentamin guten Ruf in der Therapie erworben haben. Argentamin tötet Gonokokkenkulturen in Ascitesbouillon in 4000facher Verdünnung in 5 Minuten ab, Argonin in $1^1/_2$ $^0/_0$iger und Protargol in $1^0/_0$iger Lösung in 10 Minuten. Einen großen Vorteil bieten

diese Mittel dadurch, daß ihre reizende Wirkung auf die kranke Schleimhaut in den starken Verdünnungen, in denen sie noch wirksam sind, eine außerordentlich geringe ist.

Toxinbildung. Lösliche Toxine bildet der Gonococcus nicht, dagegen ist die Leibessubstanz giftig (Endotoxine). Wenn die Filtrate von Bouillonkulturen nach Injektion beim Menschen und auch bei Tieren Giftwirkungen, bestehend in Fieber und schmerzhafter Haut- und Drüsenschwellung, hervorrufen, so sind diese auf Rechnung der Endotoxine zu setzen. Es gehen ja gerade die Gonokokken schon sehr früh in Kulturen in großer Zahl zugrunde und es können daher selbst 24stündige Kulturen schon beträchtliche Mengen ausgelaugter Giftstoffe enthalten.

Tierpathogenität. Für Tiere ist der Gonococcus nicht pathogen. Bei keiner Tierart und durch keinen Infektionsmodus ist es bisher gelungen, Gonokokken zur Vermehrung und Entfaltung pathogener Wirkungen zu bringen. Mit den Giften kann man allerdings krankhafte Erscheinungen und sogar den Tod bei verschiedenen Arten von Versuchstieren hervorrufen, besonders charakteristische Merkmale kommen aber auch der Giftwirkung des Gonorrhoeerregers nicht zu.

Pathogenität für den Menschen. Der Mensch ist dagegen für die Tripperkokken sehr empfänglich. Die Eingangspforten bilden die Schleimhäute, die im Einzelnen je nach dem Alter in verschiedenem Grade für die Infektion disponiert sind. Die Urethralschleimhaut bildet sowohl beim Manne wie beim Weibe bei weitem am häufigsten den Sitz der primären Erkrankung, und zwar ist sie in allen Lebensaltern etwa gleich empfänglich. Nach ihr kommt zunächst die Konjunktiva in Betracht, die beim Neugeborenen besonders leicht, in späteren Lebensaltern aber anscheinend schwerer infiziert wird. Von den Schleimhäuten des weiblichen Genitaltraktus erkrankt die Vaginalschleimhaut ebenfalls beim Kinde leicht, beim erwachsenen Mädchen schon seltener, bei Frauen, die geboren haben, dagegen nur äußerst selten. Gonorrhoische Infektionen der Schleimhäute des Uterus und seiner Adnexe werden wiederum bei Frauen sehr häufig beobachtet, sie kommen bei Kindern wohl nur deshalb seltener vor, weil hier die Cervix noch fest geschlossen ist.

Weiterhin ist die Rektalschleimhaut für den Gonococcus sehr empfänglich, Altersunterschiede scheinen für diese weniger auffallend zu sein. Die Rektalgonorrhoe entsteht bei Frauen häufig im Anschluß an die vaginalen Infektionen, wenn mit dem aus der Vagina fließenden infektiösen Sekret die Keime in die Analöffnung gelangen. Die Schleimhaut der Harnblase erkrankt beim Manne sowohl, wie beim Weibe nur selten, noch seltener kommen Infektionen der Mund- und Nasenschleimhäute vor.

Verlauf der Gonokokkeninfektion. Der Verlauf des Harnröhrentrippers pflegt sich so zu gestalten, daß zunächst die Gonokokken auf der Schleimhaut wuchern, die durch seröse Exsudation, Erweiterung der Blutgefäße und Auswanderung zahlreicher Leukocyten anschwillt. Die Erreger dringen alsbald auch zwischen die einzelnen Epithellagen, ja auch in die obersten Schichten des submukösen Bindegewebes vor und wirken durch ihre Giftstoffe entzündungserregend. Mit Vorliebe dringen sie an den Stellen, wo Drüsenausführungsgänge und Krypten in der Schleimhaut vorhanden sind, in die Tiefe und sind hier der Therapie naturgemäß schwer zugänglich. Das Epithel wird allmählich abgestoßen und bei der Neubildung desselben kommt es zur Proliferation mehr kubischer oder plattenförmiger Zellen.

Wenn die Infektion nicht in dem soeben kurz skizzierten akuten Stadium zur Ausheilung kommt, wird sie ein chronisches Leiden, das durch einen mehr schleichenden Verlauf mit Exazerbationen und Nachschüben charakterisiert ist. In diesem Stadium tritt die Wucherung der Gonokokken auf der veränderten Schleimhaut wesentlich zurück gegen diejenige in einzelnen versteckten Herden, die meist in Buchten und Drüsengängen ihren Sitz haben. Besonders die Ausführungsgänge der *Littre*schen und *Cowper*schen Drüsen, in der Pars posterior urethrae diejenigen der Prostata und beim Weibe die Ausführungsgänge der *Bartholini*schen Drüsen bieten den Gonokokken geeignete Schlupfwinkel. *Chronische Form der Infektion.*

Wenn die Gonokokken von der Harnröhrenschleimhaut aus per contiguitatem weiter vordringen, so entstehen die als Komplikationen des Trippers so häufig beobachteten Krankheitsbilder: beim Manne: Epididymitis gonorrhoica; beim Weibe: die gonorrhoischen Infektionen der inneren Genitalorgane, des Uterus und des ihn umgebenden Bindegewebes, der Tuben, der Ovarien und des Peritoneums, die wegen ihres chronischen Charakters und der Rezidive so häufig Siechtum und Sterilität bedingen und deshalb besonders gefürchtet sind.

Auch von echten Metastasenbildungen kann der Harnröhrentripper gefolgt sein. Verschleppungen des Virus durch die Lymphbahnen kommen vor, noch häufiger aber scheint der Gonokokkus durch den Blutstrom verbreitet zu werden. Es verhalten sich die Gonokokken hier demnach ebenso, wie die anderen Septikämieerreger. Sie siedeln sich auf und in den Herzklappen an (Endocarditis gonorrhoica), befallen die Synovialmembranen der Gelenke und Sehnenscheiden, sogar, wenn auch seltener, die serösen Häute. Bei schweren Infektionen bilden sich auch Abszesse im Unterhautzellgewebe, Periostitiden oder Osteomyelitiden. *Metastasenbildung.*

Früher nahm man an, daß alle diese letztgenannten Krankheitsformen lediglich durch die zirkulierenden Gifte des Gonococcus bedingt seien oder daß sie unter dem Einflusse dieser Toxine durch die gewöhnlichen Eitererreger hervorgerufen würden. Die Untersuchungen der neueren Zeit haben aber ergeben, daß, wenn man nur rechtzeitig untersucht, Gonokokken in Reinkultur gefunden werden. Wiederholt ist der kulturelle Nachweis der Erreger in Fällen gonorrhoischer Allgemeininfektion im Blut, sowie in Exsudaten der Gelenke und serösen Häute gelungen. Diese Metastasenbildungen werden bei etwa 0·7% der ärztlich behandelten Fälle beobachtet. Mischinfektionen kommen zwar vor, sind aber jedenfalls viel seltener, als man früher annahm.

Während bei den letztgenannten Affektionen der Gonococcus als die direkte Ursache durch vielfache Befunde sicher nachgewiesen ist, muß es bei anderen Krankheitserscheinungen, die nicht selten als Komplikationen der Gonorrhoe, und zwar meist neben anderen Symptomen der gonorrhoischen Allgemeininfektion, vorkommen, vorläufig unentschieden bleiben, ob sie als direkte Wirkungen der verschleppten Erreger selbst oder als Wirkungen der zirkulierenden Toxine aufzufassen sind. Das gilt für die Exantheme mannigfacher Art und verschiedene Formen lokalisierter Nervenerkrankungen. *Komplikationen der Gonorrhoe.*

Die Exantheme sind bald urtikariaähnlich, bald knoten- oder blasenförmig. Von Nervenerkrankungen kommen neuralgische Affektionen (Ischias, Achillodynie), Muskelatrophieen und atrophische Lähmungen, meist in unmittelbarer Umgebung gonorrhoisch infizierter Gelenke, sowie

Neuritiden und Myelitiden im engeren Sinne vor. Die Möglichkeit, daß es sich auch bei diesen Affektionen um die Wirkungen direkter Metastasenbildung handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, andrerseits können aber ähnliche Erscheinungen von seiten des Nervensystems im Tierversuch auch durch Injektion von Gonokokkentoxinen hervorgerufen werden.

Diagnose. Die Diagnose der Gonorrhoe kann einwandfrei nur durch den Nachweis der Gonokokken erbracht werden. In der Praxis wird man sich vielfach mit der mikroskopischen Untersuchung des verdächtigen Sekrets begnügen können, wenn man bei Fällen gewöhnlichen Harnröhrentrippers typisch gelagerte und gramnegative Semmelkokken findet. Bei Fällen extragenitaler Affektionen, Blennorrhoe, Gelenkaffektionen, bei Peri- und Parametritis, Tubeneiterung und auch bei manchen gerichtlichen Fällen ist jedoch die Heranziehung des Kulturverfahrens geboten. Denn bei manchen Entzündungen der Schleimhäute und Erkrankungen der genannten Organe können andere Ursachen (Eitererreger), trotzdem das klinische Bild für Tripper spricht, vorhanden sein.

Bei inveterierter Gonorrhoe ist das Auffinden von Gonokokken in dem spärlichen Sekret oft sehr schwierig. Man bedient sich dann der sogenannten Provokationsverfahren, die entweder in einer mechanischen Auspressung der Schleimhaut (unter besonderer Berücksichtigung der Drüsengänge) oder in der Injektion sekretionsfördernder Mittel (z. B. Argentum nitricum) bestehen. Durch die diesen Maßnahmen folgende Hyperämie und seröse Durchtränkung der Schleimhaut werden den sonst latenten Gonokokken vorübergehend wieder bessere Vegetationsbedingungen geschaffen und es gelingt auf diese Weise sehr oft deren Nachweis, wo sonst bei wiederholter und genauester Untersuchung des regulären Sekrets nur negative Resultate gewonnen wurden.

Immunität. Eine Immunität des Körpers gegen Gonokokkeninfektion wird durch einmaliges Überstehen der Gonorrhoe nicht erzielt, selbst nicht durch schwerste Formen und durch Allgemeininfektion. Die Schleimhäute sind vielmehr nach Ablauf einer ersten Infektion sofort ebenso empfänglich wie vorher. Früher sah man in dem Übergang der akuten Gonorrhoe in das chronische Stadium den Ausdruck einer gewissen Immunität. Heute wissen wir aber, daß das Chronischwerden des Prozesses lediglich auf einer Verminderung der Wachstumsenergie der Gonokokken beruht, denen die veränderte Schleimhaut einen weniger zusagenden Nährboden abgibt. Daß eine Immunität nicht die Ursache dieser Änderung sein kann, geht schon daraus hervor, daß Patienten mit chronischer Gonorrhoe sich von neuem infizieren können („Superinfektion“).

Mit den Giftstoffen der Gonokokken gelingt es jedoch, Tiere durch Injektion steigender Dosen aktiv zu immunisieren und deren Serum vermag bei Meerschweinchen die Wirkung mehrfach tödlicher Dosen des Giftes zu paralysieren. Praktische Bedeutung haben diese experimentellen Erfahrungen bisher nicht gewonnen.

Prophylaxe. Die Verhütung der Gonorrhöe ist namentlich erst in neuerer Zeit, seitdem man ihre Bedeutung als Volksseuche richtig erkannt und gewürdigt hat, Gegenstand mannigfacher Beratungen und Maßnahmen geworden. Alle Hygieniker und Ärzte sind sich darüber einig, daß eine aussichtsreiche Bekämpfung der Gonorrhoe zu den allerschwie-

rigsten Aufgaben gehört und daß deren Lösung bisher keineswegs gelungen ist. Man muß sich mit dem Erreichbaren bescheiden und sich deshalb beschränken auf eine sachgemäße Überwachung der Prostitution und genaue Untersuchung der Prostituierten auf Gonokokken, ferner auf die gewissenhafte Behandlung aller in ärztliche Behandlung kommenden Fälle. Die Einführung einer Meldepflicht läßt sich bei dieser Infektionskrankheit nicht durchführen, dagegen ist von einer rationellen Aufklärung des Volkes, namentlich der heranwachsenden männlichen Jugend, über das Wesen und die Bedeutung der Gonorrhoe und deren Komplikationen viel zu erhoffen. Die in neuerer Zeit vielfach empfohlene individuelle Prophylaxe gegenüber der Urethralgonorrhoe des Mannes (Einträufelungen starker Silberlösungen in die Harnröhre unmittelbar nach dem Koitus) würde zwar auch gute Erfolge haben, läßt sich aber sehr schwer allgemeiner im Publikum einführen.

Tripperkranke sind auf die Gefahr der Ansteckung anderer aufmerksam zu machen. Sie sollen stets eigene Waschgefäße und gesonderte Handtücher erhalten und sind auch über die Möglichkeit einer Bindehautinfektion zu belehren. Gonorrhoekranke Mütter sind darauf hinzuweisen, daß außerdem die Benutzung gemeinsamen Badewassers, gemeinsamer Schwämme u. dgl. Übertragungen auf die Kinder zur Folge haben kann.

Die durch Gonokokkeninfektion während des Geburtsaktes entstehende Ophthalmoblennorrhoea neonatorum wird bekanntlich durch Einträufelungen von Silberlösungen in den Konjunktivalsack unmittelbar nach der Geburt mit großem Erfolge bekämpft. Während früher in einzelnen Gebäranstalten 10—14% der Neugeborenen an dieser Infektion erkrankten, kommen heute in gut geleiteten Anstalten dank dieser prophylaktischen Maßnahme Blennorrhöen kaum noch vor. Das ist ein segensreicher Fortschritt, da mehr als die Hälfte der Insassen von Blindenanstalten ihre Sehkraft durch blennorrhoische Erkrankung und deren Komplikationen verloren haben.

---

24. VORLESUNG.

Streptokokken-Krankheiten.

Geschichtliches.

Die durch Streptokokken verursachten Krankheiten sind schon im Altertum bekannt gewesen. Wir wissen das mit ziemlicher Sicherheit vom Erysipel und von den sich an Verwundungen anschließenden Streptokokken-Krankheiten, z. B. der sog. Wundrose. Aber erst verhältnismäßig spät, nämlich um die Mitte des vorigen Jahrhunderts, hat man Wundrose und Erysipel als Infektionskrankheiten erkannt und von diesem Gesichtspunkte aus näher studiert. Um diese Zeit begann auch die Erkenntnis sich Bahn zu brechen, daß klinisch zum Teil recht verschiedenartig verlaufende Krankheiten, wie z. B. die allgemeine Sepsis und die Wundrose, miteinander in Zusammenhang stehen. Erst durch die Auffindung des Erregers der hierher gehörigen Krankheiten konnte jedoch ein genaues Studium nach dieser Richtung einsetzen. Von dem Gedanken durchdrungen, daß kleinste Lebewesen die Erreger dieser Krankheiten seien, hatten *Rindfleisch, Klebs* und *Billroth* verschiedene Bakterien, die sie bei Wundeiterungen fanden, als die spezifischen Eitererreger proklamiert. Aber erst nachdem *Koch* durch seine Experimente über Wundinfektionskrankheiten den Weg zum experimentellen Studium gefunden und durch die Entdeckung seiner Züchtungsmethoden der Forschung die Methodik an die Hand gegeben hatte, gelang es *Ogston, Fehleisen* und später *Rosenbach*, die Streptokokken als konstante Befunde bei verschiedenen Krankheiten nachzuweisen, in Reinkultur zu züchten und ihre ätiologische Bedeutung näher zu umgrenzen.

Pathogene und saprophytische Kettenkokken.

Ihren Namen haben die Streptokokken der Eigenschaft zu verdanken, daß sich bei der Vermehrung die neugebildeten Individuen in mehr oder minder langen Verbänden aneinander legen und so Ketten von verschiedener Länge bilden. Bei einzelnen Arten sind die Ketten gestreckt, bei anderen wieder stark gewunden. Alle bei Krankheitsprozessen des Menschen vorkommenden Streptokokken bilden in Bouillon Ketten, die aus mehr als 8 Kokkenpaaren bestehen. Man hat deshalb auch die pathogenen Kettenkokken als Streptococcus longus bezeichnet, im Gegensatz zu den kurzen, aus höchstens 6—8 Gliedern zusammengesetzten Streptokokken. Kurze Streptokokken finden sich in der Mundhöhle und in den Fäces des Menschen, sind aber als

Erreger von Krankheiten oder als Mischinfektionserreger beim Menschen bis jetzt nicht einwandfrei nachgewiesen worden. Wohl aber scheinen sie in der Tierpathologie eine gewisse Rolle zu spielen. Auch als rein saprophytische Mikroben, als Erreger stinkender Fäulnis werden kurze Kettenkokken in sich zersetzenden organischen Substraten, namentlich in eiweißhaltigen, gefunden.

Differenzierung. So wertvoll die Art des Wachstums in Bouillon für die Unterscheidung von langen und kurzen Kettenkokken ist, weil sie ein konstantes Merkmal abgibt, so wenig ist eine weitere Unterscheidung der bei verschiedenen Krankheitsprozessen gefundenen langen Kettenkokken auf Grund von Unterschieden im Bouillonwachstum möglich. Denn die Art des Wachstums in Nährbouillon, Serum- oder Ascitesflüssigkeit ist großen Schwankungen bei einem und demselben Stamme unterworfen. So kann man beobachten, daß ein Streptococcus in Bouillon von verschiedenem Alkalitätsgrad bald unter diffuser Trübung des Mediums, bald als flockiger Niederschlag oder in kleinen Krümelchen wächst. Auch die Form der Ketten, mögen sie nun geschlängelt, stark oder schwach gewunden, in Knäuelform oder lose erscheinen, ist in hohem Grade von der Beschaffenheit des Nährbodens abhängig und zur Aufstellung von Varietäten deshalb nicht geeignet. Die Differenzierung der Kettenkokken kann nur auf Grund aller kulturellen und biologischen Merkmale geschehen.

Morphologie und Biologie. Die Grundform der Streptokokken ist die Kugelform. Allerdings überwiegen die abgeplatteten Exemplare, wohl deshalb, weil durch Teilung immer zwei Individuen aus einem entstehen und sich aneinanderlagern. Die Kettenkokken neigen dazu, auf künstlichen Nährböden Involutionsformen zu bilden. Färbt man die Streptokokken, so sieht man nämlich, wie neben wohlerhaltenen Formen sich zahlreiche schlecht gefärbte Individuen zeigen, welche die Kugelform aufgegeben haben und mehr länglich erscheinen. In älteren Kulturen überwiegen die zerfallenden Involutionsformen, wodurch dann das Bild von unregelmäßigen Perlschnüren entsteht. Die pathogenen Kettenkokken sind unbeweglich, besitzen keine Geißeln und bilden keine echten Sporen. Einzelne Arten besitzen im Tierkörper deutliche Kapseln und zeigen dadurch, daß sie im System der Bakterien den Pneumokokken, welche fast stets Kapseln bilden, recht nahestehen. Bemerkenswerterweise liegen die Streptokokken im Tierkörper häufig zu zweien gelagert und sind deshalb im mikroskopischen Präparat nicht ohne weiteres von Diplokokokken zu unterscheiden. Auch in Agarkulturen ist die Kettenbildung im Vergleich mit Bouillonkulturen von demselben Stamme meist eine geringe. Die beim Menschen als Krankheitserreger in Betracht kommenden Kettenkokken färben sich bei der *Gram*schen Entfärbungsmethode blau. Die Streptokokken gedeihen am besten bei deutlich alkalischer Reaktion der Nährböden. Bei einem Zusatz von 1·0 kristallisierter Soda, auf den Lackmusneutralpunkt bezogen, zu 100 *ccm* Nährboden pflegt das Wachstum am üppigsten zu sein. Traubenzuckerzusatz zum Nährboden fördert die Entwicklung, während Glyzerinzusatz keine begünstigende Wirkung hat. Die als Zusatz zu den Nährböden empfehlenswerteste Peptonsorte ist das *Chapotaut*sche Präparat. Ein sehr geeignetes Medium ist Menschenblutserum oder Ascitesflüssigkeit, namentlich in flüssigem Zustande, rein oder mit Bouillon vermischt. Auf Gelatine ist das Wachstum ein sehr

langsames, und zwar ohne daß die Gelatine verflüssigt wird. Die Form der kleinen, weißlichen und undurchsichtigen Gelatinekolonieen hat wenig Charakteristisches, ebensowenig wie diejenige der sich in der Tiefe von Agarplatten entwickelnden, während die auf der Agaroberfläche wachsenden Kolonieen an ihrem eigenartig granulierten Zentrum, das von einem aufgefaserten Rande umgeben wird, für den Geübten unschwer zu erkennen sind. Das Temperaturoptimum des Wachstums liegt zwischen 35 und 37° C, doch findet auch bei niedrigeren Temperaturen bis zu 20° herunter noch eine Vermehrung statt. Wenngleich sich die Kettenkokken besonders üppig nur bei Luftzutritt vermehren, so bleibt doch auch unter anaëroben Bedingungen ein Wachstum nicht aus. Die Kettenkokken bilden auf den meisten Nährböden Säure, vorwiegend Milchsäure. Milch wird infolgedessen meist zur Koagulation gebracht. Zucker und andere Kohlehydrate werden durch den Streptokokkus reduziert. Nach 2 bis 3 Tagen pflegt das Wachstum auf künstlichen Nährböden aufzuhören. Die Kolonieen konfluieren fast nie, selbst wenn sie sehr dicht stehen, sondern lagern wie freie, leicht getrübte Wassertröpfchen nebeneinander.

Resistenz.

Trotzdem die Kulturen ihre Fortpflanzungsfähigkeit meist nach 8—10 Tagen verloren haben, ist ihre Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einflüsse eine ziemlich große. Zweistündige Erwärmung auf 60° venichtet sie nicht mit Sicherheit. Selbst bei Erhitzung auf 70° können nach einer Stunde noch lebende Keime vorhanden sein, erst nach zweistündiger Einwirkung dieser Temperatur sind sie zuverlässig abgetötet. Die keimtötende Wirkung der meisten Desinfizientien gegenüber den Streptokokken erfolgt in ziemlich kurzer Zeit. Die meisten Stämme sind nicht so widerstandsfähig gegen verdünnte Karbol-, Sublimat- und Lysollösung, wie die Staphylokokken. Dagegen bleiben sie in angetrocknetem Zustande außerordentlich lange am Leben, vor allen Dingen, wenn die Eintrocknung in eiweißhaltigen Flüssigkeiten erfolgt. Durch das koagulierte Eiweiß wird eine vor völliger Austrocknung schützende Hülle geschaffen. Die Kettenkokken verhalten sich also in dieser Beziehung ähnlich wie die Pneumokokken.

Die Beschreibung der kulturellen und biologischen Eigenschaften, wie sie eben gegeben worden ist, besitzt ihre Gültigkeit für alle menschenpathogenen Streptokokken. Zuweilen sind geringe biologische Unterschiede erkennbar, häufig lassen sich jedoch trotz genauester vergleichender Beobachtungen bei Stämmen, die beispielsweise aus Erysipel oder Abszessen oder Sepsis oder Pneumonie isoliert wurden, keinerlei Differenzen nachweisen. Die kurzen Kettenkokken dagegen, die, wie wir sahen, beim Menschen nur als Saprophyten vorkommen, sind gramnegativ und verflüssigen die Gelatine.

Unitarische Auffassung der Species Streptococcus.

Auch bezüglich der Tierpathogenität und Virulenz der verschiedenen, bei klinisch differenten Krankheiten des Menschen gezüchteten Kettenkokken gibt es keine konstanten Unterschiede. Die Mehrzahl der Bakteriologen steht heutzutage auf dem unitarischen Standpunkt. Während man früher annahm, daß die bei verschiedenen Krankheitsprozessen des Menschen gefundenen Streptokokken verschiedene Arten, Species, der Kettenkokken repräsentierten, ist man jetzt zu der Ansicht gelangt, daß es sich hier nicht um spe-

zifische, von einander verschiedene Krankheitserreger handelt, sondern um eine und dieselbe Art. Namentlich haben die Untersuchungen von *Koch* und *Petruschky* dargetan, daß derselbe Streptococcus imstande ist beim Kaninchen je nach dem Grade seiner Virulenz die verschiedensten Erkrankungen hervorzurufen. Nicht nur bei einem und demselben Individuum kann ein Streptokokkenstamm zunächst ein Erysipel, dann davon ausgehend eine Sepsis oder eine eitrige Gelenkentzündung, Perikarditis usw. erzeugen, sondern er kann seine Wirkung auch bei Übertragung auf andere Individuen in verschiedener Weise entfalten. Hierbei spielt, abgesehen von der Virulenz der Streptokokkenstämme, die nicht unerheblichen Schwankungen unterworfen ist, die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Gewebe, die verschiedene Empfänglichkeit der verschiedenen Individuen und endlich die Eingangspforte, also der Infektionsmodus, eine außerordentlich große Rolle. Selbst die neuerdings als die Erreger des Gelenkrheumatismus und des Scharlachs proklamierten beiden Kettenkokken, die namentlich im Tierversuch gewisse Abweichungen von den bei anderen Prozessen des Menschen vorkommenden erkennen lassen, als besondere Arten aufzufassen, ist vorläufig nicht gerechtfertigt.

Varietäten innerhalb der Species.

Trotz einer unitarischen Auffassung der Streptokken ist das Vorkommen von gewissen Varietäten der Kettenkokken ohne weiteres zuzugeben, die biologische und kulturelle Merkmale aufweisen und unter Umständen im Tierkörper eine Vorliebe für gewisse Gewebe entfalten, wie beispielsweise die bei Gelenkrheumatismus aus den erkrankten Tonsillen gezüchteten sich auch bei Tieren nach intravenöser Injektion vorwiegend in den Gelenken ansiedeln. Aber solche Eigenschaften werden als weniger erheblich zu betrachten sein, wenn man sieht, daß sie nicht konstant sind. Durch akkommodative Züchtung lassen sich gewisse Eigentümlichkeiten bei bestimmten Streptokokkenstämmen künstlich erzeugen, bzw. verstärken oder vermindern. Recht augenfällig tritt das z. B. bezüglich der Virulenz und Pathogenität für Kaninchen oder Mäuse zutage, wenn fortgesetzte Passagen durch die eine oder andere der beiden Tierarten vorgenommen werden.

Tierpathogenität.

Die meisten Versuchstiere sind für die beim Menschen gefundenen Streptokokken verhältnismäßig wenig empfänglich. Das gilt namentlich für alle größeren Tiere, Pferde, Esel, Kühe, Schafe, Ziegen, Hunde. Auch bei Katzen, Ratten und Meerschweinchen läßt sich selbst nach Einverleibung großer Mengen von Streptokokken nur selten eine pathogene Wirkung erzielen. Es bleiben für Tierversuche hauptsächlich die Mäuse und Kaninchen übrig. Vögel sind vollkommen refraktär. Es gibt Streptokokkenstämme, welche für Mäuse sehr infektiös sind und dabei keine sehr hohe Pathogenität für Kaninchen besitzen, aber auch das gegenteilige Verhalten kommt vor und endlich findet man solche Stämme, welche in gleicher Weise für Mäuse wie für Kaninchen virulent sind.

Bei Mäusen kommt es bei Einverleibung virulenter Stämme meist zu einer allgemeinen Infektion, mag man die Bakterien subkutan oder intraperitoneal injizieren. Bei den eingegangenen Tieren finden sich die Kettenkokken nicht nur an der Injektionsstelle, sondern auch im Blut und allen Organen in großen Mengen. Ganz virulente Stämme

töten noch in der Dosis von $^1/_{10000}$ bis $^1/_{100000}$ *ccm* einer 2tägigen Bouillonkultur. Je weniger virulent die Streptokokken für Mäuse sind, desto mehr treten die Lokalerscheinungen in den Vordergrund. Es entstehen erysipelartige Hautentzündungen oder Infiltrationen, die in Abszedierung übergehen können. Wenn die Abszesse nach außen durchbrechen, so kommen die Tiere häufig mit dem Leben davon. Nach intraperitonealer Injektion wenig virulenter Streptokokken entsteht eine eitrig-fibrinöse Peritonitis, die ebenfalls in Heilung übergehen kann.

Bei Kaninchen ist das Krankheitsbild ein ziemlich mannigfaltiges. Der Infektionsmodus, die Menge des Infektionsmaterials und die Virulenz der Kultur sind in erster Linie maßgebend für die Art des sich entwickelnden Krankheitsprozesses. Man kann mit Kulturen, die aus menschlichem Erysipel isoliert sind, je nach dem Virulenzgrad und der Dosis, die man einspritzt, beim Kaninchen, wenn man als Infektionsstelle z. B. das Ohr wählt, ein in Heilung übergehendes Erysipel oder einen zu schwerer Phlegmone mit starker Exsudation führenden tödlichen Prozeß herbeiführen, wobei sich die Streptokokken im ganzen Körper unter Erzeugung einer Septikopyämie verbreiten. Je virulenter die Streptokokken für Kaninchen sind, desto mehr treten im allgemeinen die Lokalerscheinungen zurück. Die allervirulentesten Kulturen töten Kaninchen bei subkutaner Einverleibung minimalster Mengen, z. B. $^1/_{1000000}$ *ccm* einer 24stündigen Bouillonkultur in das Gewebe des Ohres innerhalb 24—36 Stunden unter Erzeugung einer Sepsis, ohne daß es außer leichter Rötung überhaupt zu lokalen Veränderungen am Ohr gekommen ist. Bei den langsamer verlaufenden Prozessen kommt es nicht nur zu starken Infiltrationen mit Entzündung an der Injektionsstelle, sondern es wiegen auch die Eiterungen in den verschiedenen Organen, besonders in den Nieren, im Endo- und Myokard, in den Gelenken vor, ferner entwickelt sich bei den langsamer verlaufenden Prozessen oft eine Endokarditis mit Auflagerungen und entzündlichen Verdickungen auf den Herzklappen.

Virulenz-Erhaltung und -Steigerung.

Auf künstlichen Nährböden erhält sich im allgemeinen die Virulenz der Kultur nicht sehr lange. Man bedarf vielmehr zur Erhaltung und zur Steigerung der Virulenz der Tierpassagen. Damit ist nicht gesagt, daß sich bei allen Stämmen die Virulenz durch Tierpassagen erhalten oder steigern läßt. Nicht immer nimmt die Virulenz für Mäuse und Kaninchen gleichmäßig infolge der Passagen zu. In manchen Fällen besteht direkt ein Antagonismus, indem Kulturen, die durch Übertragung von Kaninchen zu Kaninchen hochvirulent für diese Tierart geworden sind, ihre pathogenen Eigenschaften, die sie für Mäuse besessen hatten, verlieren und umgekehrt.

Wie man aus der Virulenz einer Streptokokkenkultur für eine Tierart keine Schlüsse auf diejenige für eine andere Tierart ziehen kann, so ist es vor allen Dingen auch nicht erlaubt, aus den Ergebnissen der Tierversuche auf die Pathogenität der aus dem Menschen gezüchteten Kulturen für die Species Mensch zu schließen.

Giftwirkung.

Was die Giftwirkung der Streptokokkenkulturen betrifft, so sind unsere Kenntnisse darüber noch nicht sehr vertieft. Man kann sich die Giftwirkung der Streptokokken entweder erklären durch die Bildung löslicher Toxine oder durch diejenigen Gifte, welche durch die bakterienauflösenden Stoffe des infizierten Organismus aus den Kokkenleibern

selbst frei werden, die Endotoxine. Trotzdem es verschiedenen Forschern, s. B. *v. Lingelsheim*, *Aronson* u. a. gelungen ist, bei verschiedenen Streptokokkenkulturen lösliche Toxine, die in flüssigen Kulturen gebildet werden, nachzuweisen, so ist man doch über die Bedingungen dieser Giftbildung nur wenig orientiert. Auch handelt es sich nur um recht minimale Giftbildung, die bisher in künstlichen Nährböden nachgewiesen ist. Aber auch die Toxizität der Leibessubstanz der Streptokokken ist nur eine außerordentlich geringe, wie *v. Lingelsheim* u. a. zeigen konnten. Die Zahl der im Organismus, besonders beim Eindringen in die Blutbahn zugrunde gehenden Kokken muß jedenfalls eine große sein, um die nötigen Mengen an Endotoxinen zu liefern.

Es läßt sich also die außerordentlich stürmische Allgemeinwirkung, wie sie bei vielen scheinbar lokal sehr begrenzten Streptokokkeninfektionen des Menschen statthat und wohl nur als der Ausdruck einer Giftwirkung aufgefaßt werden kann, mit unseren bisherigen Kenntnissen über die Streptokokkengifte nicht recht erklären. Es ist ja möglich, daß die Streptokokken im lebenden Körper in anderer Weise als in unseren künstlichen Nährmedien Gifte erzeugen. Jedenfalls bedarf es noch weiterer Untersuchungen, um den Mechanismus dieser Erscheinungen aufzuklären.

Hämolysinbildung.

Experimentell sichergestellt ist dagegen die Giftwirkung der Streptokokken gegenüber den roten Blutzellen. Die Streptokokken erzeugen in flüssigen Nährmedien ein Hämolysin für die roten Blutkörperchen verschiedener Tierarten. Diese Fähigkeit, Hämolysin zu bilden, soll nach einigen Autoren besonders den virulenten Streptokokken zukommen. In Filtrate von Bouillonkulturen geht das Hämolysin nur in ganz geringer Menge über. Es ist wohl anzunehmen, daß auch im lebenden Organismus die Hämolysine keine sehr große Rolle spielen.

Pathogenität für den Menschen.

Eine ganze Reihe pathologischer Prozesse wird durch die Kettenkokken allein verursacht oder aber, wenn sie als Mischinfektionserreger neben anderen Mikroorganismen auftreten, mitbedingt. Entsprechend der unitarischen Auffassung sind die bei pathologischen Prozessen, welche ihrer Lokalisation, den klinischen Erscheinungen oder den pathologisch-anatomischen Veränderungen nach völlig voneinander verschieden sein können, vorkommenden Streptokokken als e i n e Art, wie bereits ausgeführt, aufzufassen.

Erysipelas.

Eine reine Streptokokkeninfektion ist das Erysipel. Die Krankheit beginnt nach einer Inkubation von 15—60 Stunden und setzt mit Schüttelfrost ein. Bei dieser Infektionskrankheit ist die Tendenz sich auszubreiten besonders charakteristisch. Es besteht Hyperämie, Schwellung der Haut und eine nicht unerhebliche seröse Durchtränkung der Gewebe. Die Epidermis wird in Blasen abgehoben. Außer den bereits geschilderten lokalen Symptomen besteht meistens Erbrechen und starke Abgeschlagenheit. Das Fieber kann ein kontinuierliches oder aber durch tiefe Remissionen unterbrochenes sein. Die stürmisch einsetzende Krankheit erlischt, ehe sie ihre Höhe erreicht hat, oft ganz plötzlich. Der Abfall des Fiebers beim Eintritt der Genesung erfolgt kritisch; die Krankheitsdauer beträgt meist 6—14 Tage. Es gibt allerdings gerade beim Erysipel viel abortive Formen, die nach 1—2 Fiebertagen vorübergehen. Beim Eintritt der Heilung kommt es zur Schuppenbildung an denjenigen Stellen der Haut, über welche das Erysipel hingegangen war. Man findet die Streptokokken, wenn man Schnitte durch exzidierte

Hautstückchen macht, hauptsächlich in den Lymphgefäßen, welche oft ganz von ihnen erfüllt sind. Von hier aus findet ein ununterbrochenes Eindringen der Infektionserreger auf dem Wege der Lymphbahn, zunächst in die nächstgelegenen Lymphdrüsen statt, die wie ein Filter viele Keime zurückhalten. Sehr häufig schließt sich an die primäre Infektion der Haut und Lymphwege eine solche des Blutes an.

Das Erysipel gehört zu den Wundinfektionskrankheiten, wie schon durch den Namen „Wundrose" angedeutet ist. Auch bei den in scheinbar völlig unverletzten Hautpartieen sich entwickelnden Erysipelen findet man bei genauerem Nachsuchen fast stets kleinste Wunden in der Cutis oder in den in der Nähe der Übergangsfalten gelegenen Schleimhäuten, z. B. der Nasenschleimhaut. Erysipele gehen mit Vorliebe von der Schleimhaut aus und breiten sich auf die äußere Haut per continuitatem aus. Umgekehrt können auch Erysipele der Haut auf Schleimhäute übergreifen. Nicht alle Menschen sind gleich empfänglich für diese Krankheit. Es gibt Individuen, welche während eines langen Lebens nie an Erysipel erkranken, während andere mit kurzen Zwischenräumen immer wieder davon befallen werden. Man pflegt in dem letzteren Falle von „habituellem Erysipel" zu sprechen. Am häufigsten sind die immer wiederkehrenden Gesichtserysipele, welche bis zur Grenze der behaarten Kopfhaut gehen. Da die Streptokokken wesentlich in den Lymphspalten der Haut sitzen und nicht an die Oberfläche gelangen, so ist das Erysipel nicht sehr ansteckend, doch können von den Blasen und Schuppen der Haut Keime verstreut werden. In der vorantiseptischen Zeit, als die von *Lister* eingeführte Methode noch nicht Gemeingut der Ärzte geworden war, wurde die Mehrzahl der Wunden in Hospitälern, Kriegslazaretten usw. mit Streptokokken infiziert. An die Wunderysipele schließen sich häufig Abszedierungen in den regionären Lymphdrüsen, in welche die Kokken verschleppt sind, oder im Unterhautzellgewebe an. Auch in die unter der erysipelatösen Haut liegenden Körperteile werden die Streptokokken auf dem Wege der Lymphbahnen häufig verschleppt, so namentlich in die Gelenke, serösen Häute und in die Hirnhäute. Nicht selten sind in der erysipelatösen Haut, besonders aber in den subkutanen Herden und Drüsenabszessen neben den Kettenkokken Staphylokokken vorhanden. Durch das Hinzutreten dieser Mischinfektion kann das klinische Bild und der Verlauf nicht unerheblich modifiziert werden.

Sepsis. Das Vorhandensein von Streptokokken im Blut, das, wie neuere Untersuchungen ergeben haben, weit häufiger ist, als man früher annahm, berechtigt noch nicht, ohne weiteres von einem septischen Zustande zu sprechen. Vielmehr kommt es erst dann zur Entwicklung des als Streptokokkensepsis bezeichneten Krankheitsbildes, wenn die Krankheitserreger in größerer Menge im Blutgefäßsystem vorkommen und sich dort vermehren. Dieser Fall kann eintreten, wenn ein Durchbruch von streptokokkenhaltigem Material, z. B. aus Abszessen, in arrodierte Gefäße stattfindet oder wenn mit infizierten Thromben, z. B. bei Puerperalsepsis, immer wieder ein Nachschub der Streptokokken in den Blutkreislauf erfolgt oder drittens, wenn durch Krankheitsprozesse irgendwelcher Art die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegenüber den Streptokokken bei langwierigen Erkrankungen, z. B Empyem, erschöpft ist, oder endlich viertens, wenn ganz besonders virulente Streptokokken, z. B. bei Obduktionen septischer Leichen, chirurgischen Operationen bei

foudroyanter Sepsis, in kleine Wunden an den Händen des Arztes gelangen. In diesen Fällen pflegt es sehr häufig zu einer rasch verlaufenden Blutinfektion ohne nennenswerte Lokalveränderungen zu kommen. Es findet sich höchstens eine Lymphangitis, Drüsenschwellung und häufig erfolgt schon in kurzer Zeit der Tod durch massenhafte Vermehrung der Kettenkokken im Blut.

Mit den Streptokokken dringen vielfach auch Staphylokokken in das Blut ein. Da aber auch Staphylokokken für sich septische Prozesse hervorrufen können, mit ähnlichen klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden wie die Streptokokken, ist es rationell, die septischen Erkrankungen nach ihrer Ätiologie zu unterscheiden und als Streptokokken- und Staphylokokkensepsis oder als Mischform zu benennen. Das Krankheitsbild, der Verlauf und die durch die Infektion im kranken Körper gesetzten Veränderungen sind außerordentlich verschieden, je nachdem die eine oder die andere Form vorliegt. Endokarditis, Embolieen, Thrombosen, Metastasen in inneren Organen und Gelenken kommen auch bei der Streptokokkensepsis vor. Charakteristisch für diese ist aber die Fieberkurve mit tiefen täglichen Remissionen und abends oder morgens eintretenden entsprechenden Exazerbationen.

Besonders gefürchtet ist die puerperale Sepsis. Die Infektion erfolgt in der Mehrzahl der Fälle dadurch, daß während oder kurz nach der Geburt durch die Hand des Arztes oder der Hebamme der Infektionsstoff von außen in den Genitaltraktus gebracht wird. Da aber auch puerperale Sepsis bei Frauen vorkommt, welche weder während der Schwangerschaft, noch im Verlauf der Geburt oder kurz nach derselben irgendwie vaginal untersucht sind, so nehmen viele Gynäkologen die Möglichkeit einer Autoinfektion an. Man hätte demnach anzunehmen, daß sich dauernd virulente Streptokokken in der Vagina mancher Frauen finden oder daß sie während der Gravidität auf irgend eine Weise in den Genitaltraktus der Schwangeren eingebracht sind. Nach *Doederlein* soll ein normales Vaginalsekret sauer reagieren, in ihm gehen die Streptokokken rasch zugrunde, während in dem alkalisch reagierenden Scheidenschleim, wie er sich bei manchen chronisch-entzündlichen Schleimhauterkrankungen findet, sich die Streptokokken lebend und virulent erhalten. Wenngleich diese Theorie von manchen Autoren angefochten wird, so dürfte es wohl ziemlich sicher sein, daß bei alkalisch reagierendem Scheidensekret in die Vagina eingebrachte Streptokokken sich dort halten und daß pathologische Prozesse des Genitaltraktus, welche die häufigste Ursache des anormalen Scheidensekretes sind, mit eine Ursache für das Zustandekommen der sog. Autoinfektion sind. Die Infektionserreger siedeln sich in der Schleimhaut der Vagina und im Endometrium an. Gefährlich wird die Infektion, sobald der Uterus von den Streptokokken durchsetzt ist, wodurch es zur Metritis kommt. Sehr häufig tritt eine Parametritis hinzu und bei Auftreten thrombotischer Prozesse pflegt eine meist tödlich verlaufende Sepsis sich anzuschließen, bei der namentlich infektiöse Embolieen deletär sind.

Sog. kryptogenetische Septikopyämie.

Die Tatsache, daß die Streptokokken fast an allen Teilen der äußeren Haut und der Schleimhaut in den Körper eindringen und bei nur geringfügigen Lokalerscheinungen in das Lymph- und Blutgefäßsystem gelangen können, bringt es mit sich, daß es in vielen Fällen nicht gelingt, den Ausgangspunkt oder die Eintrittspforte für eine sep-

tische Streptokokkeninfektion zu finden. Man hat diese Art von Sepsis, um ihre Entstehung im Gegensatz zu andern, mit nachweisbaren Eintrittspforten entstandenen Infektionen zu kennzeichnen, auch die „kryptogenetische“ Septikopyämie genannt.

Bei Säuglingen und kleineren Kindern, die vorwiegend Milchnahrung genießen, kommen akut verlaufende Darmkatarrhe mit Ausscheidung massenhafter Streptokokken in den Dejekten vor. Diese Erkrankungen verlaufen vielfach unter dem Bilde der Cholera nostras und führen oft unter stürmischen Erscheinungen zum Tode. Bei der Obduktion zeigt sich der ganze Dünndarm außerordentlich stark entzündet. Die Schleimhaut ist dunkelrot, geschwollen und von zahlreichen Kettenkokken durchsetzt, an deren ätiologischer Bedeutung bei diesen Erkrankungen nicht zu zweifeln ist.

Streptokokken als mischinfizierende Mikroben.

So ausgedehnt das Bereich ist, innerhalb dessen die Streptokokken als primäre und alleinige Krankheitserreger gefunden werden, bei nicht minder zahlreichen Krankheiten sind die Kettenkokken als misch- oder sekundärinfizierende Mikroben neben den teils bekannten, teils noch unbekannten Erregern vorhanden. Am konstantesten siedeln sie sich bei Diphtherie, Gelenkrheumatismus, Skarlatina, Pocken und der chronischen Lungentuberkulose in den Krankheitsherden selbst an, sie führen aber auch durch ihre Verbreitung in dem schon geschwächten Körper schwere Komplikationen herbei. Bei Krankheiten mit noch unbekannten Erregern, z. B. Scharlach, Gelenkrheumatismus, Pocken, haben einige Forscher sie wegen ihres geradezu konstanten Vorkommens in den Krankheitsprodukten irrtümlicherweise für die spezifische Ursache gehalten. Meistens folgen die Streptokokken wohl den spezifischen Mikroben nach, indem sie sich in den kranken Geweben (Eintrittspforte), z. B. in den Tonsillen bei Scharlach und Diphtherie, oder Organen festsetzen. Es kommt aber auch vor, daß sie der eigentlichen primären Krankheit vorarbeiten, z. B. bei der chronischen Lungentuberkulose. Die Drüsenschwellungen, die im Anschluß an manche Infektionskrankheiten sich einstellen und oft so lange bestehen bleiben, sind vielfach durch Streptokokkeninvasion bedingt. Man kann behaupten, daß die Kettenkokken im allgemeinen den Krankheitsprozeß ungünstig beeinflussen. Auch bezüglich der Angina, soweit sie als selbständige Krankheit auftritt, besteht die Frage, ob die wohl regelmäßig bei ihr anzutreffenden Streptokokken die alleinige Ursache oder Mischinfektionserreger sind. Es ist selbstverständlich, daß alle Mandelentzündungen, die als Teilerscheinungen spezifischer Krankheiten auftreten, wie z. B. die Angina bei Scharlach, Gelenkrheumatismus, Lues, oder welche durch spezifische Erreger, z. B. die Spirochaeta Vincenti, hervorgerufen sind, nicht hierher gehören. Aber selbst bei der idiopathischen Angina, bei welcher nur Streptokokken gefunden werden, ist die Möglichkeit vorhanden, daß auch hier die Kettenkokken nur die Rolle der Mischinfektionserreger bei noch unbekannter Krankheitsursache spielen. Auch bei Masern und Keuchhusten begegnen wir den Kettenkokken als Mischinfektionserregern. Sie finden sich bei beiden Krankheitsprozessen nicht nur auf der Oberfläche der erkrankten Schleimhaut des Respirationstraktus, sondern als Erreger pneumonischer Prozesse in den durch die primäre Krankheit geschädigten Teilen der Lunge. Sie werden hier nicht minder selten die Veranlassung für einen tödlichen Prozeß wie in der tuberkulös verän-

derten Lunge. Bei allen drei Krankheiten erscheinen sie auch in dem Sputum.

Während die Streptokokken bei den meisten Erkrankungen als Mischinfektionserreger eine Verschlimmerung des primären Leidens herbeiführen, so sind doch bei einigen Krankheiten Heilwirkungen ihnen nachgerühmt worden. So soll die experimentelle Milzbrandinfektion bei manchen Tieren durch gleichzeitige Streptokokkeninfektion günstig beeinflußt werden. Lupus soll zuweilen durch Erysipel zur Rückbildung oder wenigstens zum Stillstand gebracht worden sein und namentlich wird dies behauptet für gewisse Formen der Karzinome und anderer maligner Tumoren der Haut. Doch ist die günstige Beeinflussung der Streptokokkeninfektion in allen diesen Fällen meist nur eine vorübergehende und keineswegs sichere.

Diagnose der Streptokokken-Krankheiten.

Die bakteriologische Diagnose der Streptokokken-Krankheiten ist in den meisten Fällen eine recht einfache. Es genügt häufig, ein mikroskopisches Präparat anzufertigen, das mit Fuchsin, *Löffler*schem Methylenblau sowie nach der *Gram*schen Methode behandelt wird. In vielen Fällen wird so unschwer der Nachweis der Streptokokken gelingen. Wo das mikroskopische Präparat keine sicheren Ergebnisse liefert, ist die Züchtung auf Traubenzuckeragar heranzuziehen, der mit Pepton Chapoteaut hergestellt ist. Um in erkrankten Hautpartieen Streptokokken mit Sicherheit aufzufinden, ist es notwendig, kleine oberflächliche Hautstückchen zu exstirpieren und von den zerquetschten Partikelchen mikroskopische Präparate anzufertigen und Kulturen anzulegen. Da es sich vielfach um die Untersuchung von Blut handeln wird, in dem keine konkurrierenden saprophytischen Keime zu erwarten sind, so empfiehlt sich die Aussaat größerer Mengen von Blut auf Agarplatten und in Bouillonkölbchen. Man entnimmt mittelst steriler Spritze 5—10 *ccm* Blut aus der Armvene und beschickt die genannten Nährböden mit je $^1/_2$—1 *ccm*. Auch die Übertragung des so gewonnenen Blutes direkt auf empfängliche Versuchstiere führt vielfach zum Ziel. *Petruschky* gelang es häufig, die im Blute kreisenden Streptokokken dadurch nachzuweisen, daß er das Blut in Menge von $^1/_2$—1 *ccm* auf Mäuse intraperitoneal verimpfte. Als sicherstes Kennzeichen der gezüchteten Kettenkokken gilt neben der Tierpathogenität die Bildung von langen Ketten in Bouillon.

Prophylaxe.

Bei der Prophylaxe der Streptokokkeninfektionen spielt vor allen Dingen die Heranziehung der *Lister*schen Methodik, die später ja vielfach von den Chirurgen modifiziert worden ist, eine große Rolle. Dieselbe kann als allgemein bekannt vorausgesetzt werden.

Immunität.

Neuerdings haben die Bakteriologen versucht, auch auf dem Wege der spezifischen Immunisierung den Streptokokkeninfektionen entgegenzutreten. Was zunächst die aktive Immunität des Menschen betrifft, so hat es ja den Anschein, als ob bei manchen Menschen, z. B. denjenigen, welche an habituellem Erysipel erkranken, keine echte Immunität zustande kommt. Nun bilden solche Personen aber eine Ausnahme und auch bei diesen müssen im Momente, als die Krankheit zur Heilung gelangte, spezifische Immunstoffe gebildet sein, denn sonst wäre eben die Erkrankung nicht in Genesung übergegangen. Es handelt sich hier also um das Auftreten von Heilkörpern, aber der Vorgang der aktiven Immunisierung verleiht keinen langdauernden Schutz. Bei Tieren, welche für Streptokokkeninfektion empfänglich sind, gelingt es jeden-

falls stets, eine Immunität gegen die sicher tödliche Dosis virulenter Streptokokken durch geeignete Vorbehandlung herbeizuführen. Es wird mit der Einführung abgetöteter Kulturen begonnen, denen die Injektion abgeschwächter und endlich virulenter Kulturen folgt, zunächst in kleinen, dann in immer größeren Dosen. Pferde und Kaninchen sind von den verschiedensten Forschern auf diese Weise teils subkutan, teils intravenös vorbehandelt worden. Es werden meistens Bouillonkulturen, in denen die Bakterienleiber enthalten sind, benutzt. Da Streptokokkengifte in so außerordentlich geringer Menge in den Kulturen gebildet werden, so haben sie bei der Immunisierung nur eine geringe Bedeutung. Es sind vor allen Dingen *Aronson*, *Marmorek* und *Tavel* zu nennen, welche Streptokokkensera hergestellt haben. Eine weitere Schwierigkeit für die praktische Verwendung des Streptokokkenserums liegt darin, daß ein mit einem Streptokokkenstamm hergestelltes Serum meist nur gegen den homologen Stamm oder eine Anzahl anderer schützt, gegen manche Stämme bei Tieren aber überhaupt keine Wirkung entfaltet. Diese Tatsache spricht nicht gegen die unitarische Auffassung der Streptokokkenkrankheiten, sondern für eine ziemlich große Verschiedenartigkeit im Rezeptorenapparat der Streptokokken. Es ist nach den Versuchen von *Tavel* anzunehmen, daß sich durch polyvalente Serumpräparate mehr erreichen läßt als durch die mit e i n e m Stamm hergestellten Sera.

Dagegen sind sich alle Forscher wohl ziemlich einig darüber, daß es notwendig ist, zur Gewinnung der Streptokokkensera solche Stämme zu benutzen, die möglichst frisch aus dem kranken Menschen gezüchtet und wenig über Nährböden umgezüchtet sind. Auf die Tierpathogenität der Stämme ist dabei nach *Tavels* Erfahrungen wenig Gewicht zu legen. Aus demselben Grunde ist eine Wertbestimmung der Streptokokkensera bis jetzt noch ein etwas schwieriges Problem. An spezifischen Stoffen treten im Streptokokkenserum außer den Schutzstoffen auch Agglutinine auf. Die Agglutination läßt sich makroskopisch und mikroskopisch verfolgen. An Stelle der regellosen Zusammenballung, wie sie sich bei anderen Bakterien, z. B. den Typhusbazillen, Choleravibrionen usw., zeigt, findet sich bei den Streptokokken die sog. Kettenbildung, ein Anologon der Fadenreaktion des Bact. coli.

Neuerdings sind von *Neufeld* Opsonine im Streptokokkenserum nachgewiesen worden. Es sind das Körper, welche die Bakterien so verändern, daß sie von Leukozyten aufgenommen werden können. Derartige Stoffe kommen, wie *Wright* entdeckte, auch im normalen Serum vor. Auf diesen Substanzen scheint bis zu einem gewissen Grade die Wirksamkeit des Streptokokkenserums mit zu beruhen.

Heilwirkung des Streptokokkenserums.

Es ist keine Frage, daß hochwertige polyvalente Streptokokkensera nicht nur eine ziemlich sichere Schutzwirkung, sondern auch eine nicht unerhebliche Heilwirkung im Tierversuch aufweisen. In der menschlichen Pathologie wird die Heilwirkung allerdings praktisch meistens nicht heranzuziehen sein, weil die leichten Streptokokkeninfektionen ohne Serum heilen und bei den schwereren Prozessen die Wirkung des Serums im Stich läßt. Die therapeutischen Erfolge des Streptokokkenserums bei septischen Erkrankungen, namentlich bei den puerperalen, werden von einer Anzahl von Klinikern als zufriedenstellende bezeichnet, während andere behaupten, das Serum ließe bei allen schweren und progredienten Fällen völlig im Stich. Festzustehen scheint die Tatsache, daß durch die Injek-

tion des Serums diejenigen Organe, welche noch nicht von der Infektion ergriffen waren, vor der Ansiedlung von Streptokokken geschützt werden. Es würde also die Entstehung von Metastasen verhindert werden. Auch eine Verlängerung des Krankheitsverlaufs soll selbst bei den trotz Serumtherapie tödlich verlaufenden Fällen häufig beobachtet sein. Aus allem ergibt sich, trotz der vielfachen Mißerfolge, ein nicht ungünstiger Ausblick für die Anwendung des Serums.

Tierpathogene Streptokokken.

Bei Tieren sind vielfach Streptokokken, welche die *Gram*sche Färbung nicht annehmen, aber die Gelatine verflüssigen, als Krankheitserreger beschrieben worden, so bei der Druse und Brustseuche der Pferde, ferner bei der Euterentzündung der Kühe. Die meisten kritischen Forscher nehmen jetzt an, daß die Erreger der Druse und Brustseuche noch unbekannt sind und die bei ihnen gefundenen Kettenkokken nur sekundär infizierende Bakterien sind, die sich in der erkrankten Lunge bei der Brustseuche, in der erkrankten Nasenschleimhaut und den geschwollenen Drüsen bei der Druse ansiedeln. Die Euterentzündung der Kühe aber ist wahrscheinlich durch eine besondere Streptokokkenart bedingt. Auch diese Kokken der Euterentzündung unterscheiden sich von den beim Menschen vorkommenden Kokken durch ihre Tierpathogenität, die für Meerschweinchen besonders groß ist, ferner durch die Fähigkeit, Gelatine zu verflüssigen, und ihr Verhalten zur *Gram*schen Färbung.

---

25. VORLESUNG.

Pneumokokken-Krankheiten, im besonderen Pneumonie.

Geschichtliches und Einleitung.

Der erste, welcher Mikroorganismen als Erreger der Pneumonie suchte, war *Klebs*. Jedoch waren damals die bakteriologischen Methoden noch nicht genügend ausgebaut, um eine Differenzierung der Bakterien zu ermöglichen. Deshalb sind die Bakterienbefunde, welche *Klebs* (1875) und *Eberth* bei Pneumonikern machten, nicht von großer Bedeutung geworden. In Schnitten von pneumonisch infiltrierten Lungen wurden dann von *R. Koch*, *C. Friedländer* u. a. Kokken nachgewiesen. Auch *v. Leyden* fand Kokken in dem mittelst Punktion erhaltenen Lungengewebesaft. Sobald *R. Kochs* Methodik der Bakterienzüchtung auf festen Nährböden bekannt geworden war, versuchten *C. Friedländer*, *A. Fränkel & Weichselbaum* die bei Pneumonie gesehenen Mikroorganismen zu züchten. *Friedländer* isolierte, da er nur Gelatinestrichkulturen anlegte, seinen Bac. pneumoniae. *A. Fränkel* sowie *Weichselbaum* dagegen führten durch Untersuchung von Sputum und Lunge bei zahlreichen Pneumonikern bzw. Pneumonieleichen den Nachweis, daß bei der genuinen krupösen Pneumonie fast konstant der Diplococcus lanceolatus (s. pneumoniae) in Reinkultur gefunden wird.

Die häufigste Form der Entzündung der Lunge ist die genuine krupöse Pneumonie. Diese akute Infektionskrankheit ist durch sehr prägnante klinische Symptome ausgezeichnet, die kaum bei einem anderen Krankheitsbild beobachtet werden. Das vom ätiologischen Standpunkte wesentlichste Kennzeichen der krupösen Pneumonie ist aber der bakteriologische Befund einer Reinkultur von lanzettförmigen Mikrokokken, die zu zweien angeordnet und mit einer Kapsel versehen sind. Weil diese Kapselkokken die Erreger der häufigsten Form der akuten Entzündung der Lunge sind, werden sie auch kurzhin als Pneumokokken bezeichnet. Dieser Name vindiziert insofern etwas Einseitiges für diese Kokkenart, als die Pneumokokken auch ursächliche Momente einer ganzen Anzahl von Krankheitsprozessen des Menschen, z. T. differentester Art sind. Entzündungen verschiedener Organe, bedingt durch Ansiedlung der Pneumokokken, schließen sich zum Teil sekundär an Lungenentzündungen an, kommen aber auch primär vor, denn die Pneumokokken können nicht nur von der Lunge aus, sondern auch von anderen Geweben des Körpers unter Entfaltung pathogener Eigenschaften in den Körper eindringen.

So wenig die Pneumokokken aber als Krankheitserreger auf ein Organ beschränkt sind, so wenig ist die Pneumonie vom klinischen Standpunkte ein einheitlicher Begriff. Bei einheitlicher Ätiologie kommen wesentliche Differenzen im Verlauf und den Krankheitserscheinungen vor. Wichtiger ist aber die dank der bakteriologischen Forschungen ermittelte Tatsache, daß verschiedene Mikroorganismen sich im Lungengewebe ansiedeln und so Entzündungen hervorrufen können. Die klinischen Erscheinungen und, wie hinzugefügt sein möge, die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Lunge, sind in diesen Fällen verschieden und ermöglichen eine ätiologische Diagnose. Die Influenza- und Streptokokken-Pneumonie, sowie diejenige Form der Lungenentzündung, welche durch den Bac. pneumoniae *Friedländer* verursacht wird, habe ihre Charakteristika; es wäre vielleicht richtiger zu sagen, sie können sie haben, denn es gibt Fälle, die von dem Typus mehr oder weniger abweichen. Es kann also nur die bakteriologische Untersuchung, sei es des Sputums beim Lebenden oder des Lungengewebes bei der Leiche, die Diagnose sichern. Die Influenza- und Streptokokkenpneumonie ist in den einschlägigen Kapiteln besprochen, hier soll nur kurz eine Skizzierung des Bac. pneumoniae gegeben werden. Dieser Bazillus ist so selten bei pneumonischen Erkrankungen gefunden worden, daß manche Forscher seine Bedeutung als Pneumonieerreger angezweifelt haben. Es hat sich wohl teilweise um sekundäre pneumonische Prozesse gehandelt. Der Vollständigkeit halber sei dieser Bazillus, der angeblich auch bei krupöser Pneumonie von *Friedländer* teils allein, teils mit anderen Bakterien zusammen gefunden ist, kurz beschrieben worden.

Bacillus pneumoniae.

Der Bacillus pneumoniae ist ein kurzes unbewegliches Stäbchen, an dem keine Geißeln nachgewiesen sind. Die einzelnen Bazillen können sich aneinander lagern und kurze Fäden bilden. Im Tierkörper sind sie von einer deutlichen Kapsel umgeben. Die Kultivierung gelingt auf allen gebräuchlichen Nährböden. In Gelatine werden runde Kolonieen gebildet, welche die Nährböden nicht verflüssigen und die Oberfläche knopfartig überragen. Das Wachstum auf den übrigen Nährböden bietet keine besonderen Merkmale. Die Kulturen sind meistens fadenziehend. In Traubenzucker-Agar und Bouillon wird Gas und Säure gebildet. Obwohl Sporenbildung nicht eintritt, halten sich die Kulturen doch sehr lange lebensfähig. Bei Anwendung der *Gram*schen Methode entfärben sich die Bazillen.

Die Pathogenität für die meisten Versuchstiere ist eine geringe, doch lassen sich Mäuse und Meerschweinchen bei Einverleibung genügender Mengen in das Unterhautzellgewebe und die serösen Höhlen infizieren. Es kommt dann zu einer Septikämie. Auch durch Inhalation soll eine Infektion der Tiere möglich sein.

Mit den *Friedländer*schen Pneumoniebazillen identisch oder ihnen nahestehend sind Kapselbazillen, welche von *Abel* in der Nase bei Ozaenakranken gefunden und als Erreger dieser Krankheit angesprochen werden. Auch bei Rhinosklerom, einer im Orient vorkommenden, mit Schwellung der äußeren Nase einhergehenden Erkrankung der Nasenschleimhaut, wobei tumorartige Gebilde in den Nasengängen entstehen, sind ähnliche Mikroorganismen gefunden worden. Die Unterschiede des Bac. *Friedländer,* der *Abel*schen Kapselbazillen und der Rhinosklerombakterien sind, was biologische und kulturelle Kennzeichen betrifft, außerordentlich geringe.

Der Pneumococcus. Morphologie.

Der Pneumococcus ist ein Diplococcus, dessen Einzelindividuen eine längliche, häufig lanzettförmige oder kerzenflammenähnliche Form haben. Die Einzelkokken sind bei typischer Lagerung zu zweien verbunden, wobei die spitzen Enden sich einander abkehren. Mitunter sieht man die Pneumokokken auch zu kurzen Ketten von höchstens 4—6 Gliedern angeordnet, die aber bei aufmerksamer Beobachtung von Streptokokkenketten unschwer zu unterscheiden sind.

Die Pneumokokken sind unbeweglich, Geißeln besitzen sie nicht. Sie bilden auch keine Dauerformen.

Charakteristisch ist die dem Pneumococcus eigene Kapselbildung. Die Kapseln, welche nicht die Einzelindividuen, sondern die eng zusammenliegenden Kokkenverbände gemeinsam einschließen, erscheinen bei der Färbung mit basischen Anilinfarben als relativ breite Zonen, welche schwächer gefärbt sind, als die Kokken selbst. Die Bildung der Kapseln findet nur dann statt, wenn die Mikroorganismen unter sehr günstigen Lebensbedingungen stehen. Am schönsten sind sie sichtbar in Präparaten, die aus frisch entzündlichen Herden des Körpers stammen; ist der krankhafte Prozeß bereits alt oder findet man beispielsweise auf den Schleimhäuten Pneumokokken, die als Saprophyten vegetieren, so ist die Kapselbildung viel weniger ausgesprochen. In Präparaten, die aus künstlichen Kulturen angefertigt werden, zeigen die Pneumokokken im allgemeinen keine Kapseln. Nur wenn der Nährboden ihnen besonders zusagt, namentlich bei Züchtung auf eiweißhaltigen Nährmedien, trifft man in den ersten Generationen hier und dort schmale Kapseln.

Atypische Formen der Pneumokokken findet man mitunter, wenn die Lebensbedingungen für die Entwicklung ungünstige waren, besonders in älteren Kulturen oder bei Züchtung auf wenig zusagenden Nährmedien, im Körper bei saprophytischem Wachstum oder in alten, nicht mehr entzündlichen Herden. Abgesehen von dem Fehlen der Kapselbildung, sieht man unter diesen Umständen, daß die Einzelkokken in ihrer Größe variieren, sie sind entweder auffallend klein und rund oder auch stellenweise aufgequollen, mitunter stäbchenförmig. Sie bilden dann häufig lange Ketten, deren Einzelglieder in Form und Größe sehr verschieden sind.

Kulturelles Verhalten.

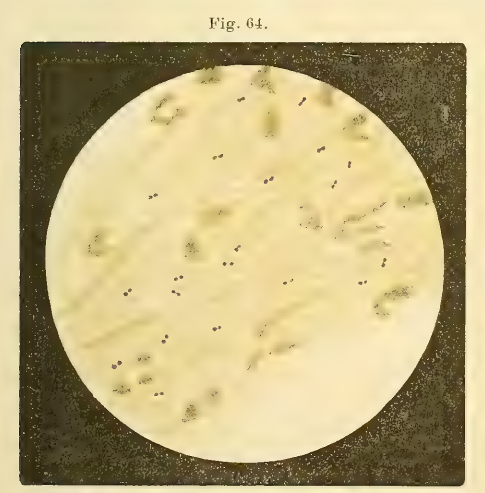
Das kulturelle Verhalten des Pneumokokkus ähnelt demjenigen des Streptococcus pyogenes, wenngleich die Kapselkokken im allgemeinen als anspruchsvoller in bezug auf Nährsubstrate bezeichnet werden müssen. Er gedeiht auf allen gebräuchlichen Nährböden, wenn sein Wachstnm auch kein sehr üppiges ist. Das Temperaturoptimum liegt bei 37°, doch kommt eine Entwicklung auch noch bei 25° und andrerseits bei 42° C zustande. Sauerstoff ist zum Wachstum nicht unbedingt notwendig, es findet auch eine Vermehrung unter anaëroben Verhältnissen statt. Die Reaktion der Nährmedien soll eine neutrale oder höchstens schwach alkalische sein.

Auf Agar sind die Oberflächenkolonieen etwa ebenso groß, wie diejenigen des Streptococcus, doch sind sie etwas durchsichtiger. Mikroskopisch weisen sie ein dunkleres gekörntes Zentrum und einen helleren, aus feinen konzentrischen Ketten bestehenden Rand auf. Schlingenbildung findet an den Randpartieen nicht statt. Bei Agarstichkulturen erfolgt das Wachstum hauptsächlich im Impfstiche selbst, während auf der Oberfläche kaum eine Vegetation sichtbar wird. Für Gelatine liegen die Verhältnisse ähnlich. In Bouillon bildet sich ein feinkrümliges, weißliches Sediment, das bei mikroskopischer Untersuchung aus kurzen Diplokokkenketten besteht, die Bouillon selbst wird nur wenig getrübt. Auf Kartoffeln wird ein feiner, kaum sichtbarer, farbloser Belag gebildet. In Milch ist das Wachstum gering, die Milch wird meist koaguliert. Glyzerinzusatz zu den Nährböden befördert das Wachstum etwas, doch ist, wie bereits erwähnt, die Kultur auf den gewöhnlichen Nährmedien im allgemeinen wenig üppig. Bessere Resultate geben die tierisches oder gar menschliches Eiweiß enthaltenden Nährböden, *Löffler-*

sches Blutserum, Eiernährböden, Serumagar (1 Serum + 2 Agar), Ascitesagar und besonders Blutagar. Auch sterilisiertes pneumonisches Sputum mit Agar vermengt ist ein ausgezeichneter Nährboden für Pneumokokken. Die Kolonieen auf diesen Nährböden sind größer als auf gewöhnlichem Agar, rund und leicht grau durchscheinend.

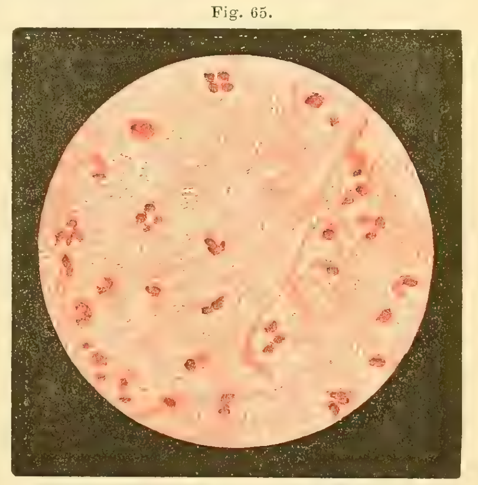
Resistenz. Die Lebensfähigkeit des Pneumococcus in Kulturen ist nur eine kurze, so daß zur Fortzüchtung häufige Übertragungen (etwa alle zwei bis drei Tage) nötig sind, die zweckmäßig ab und zu durch Mäusepassagen unterbrochen werden. Gegen Hitze ist der Pneumococcus im feuchten Zustande sehr empfindlich, Temperaturen von 52° genügen, um ihn bei 10 Minuten langer Einwirkung sicher abzutöten. Kälte verträgt er dagegen ziemlich gut. Chemikalien, namentlich die gebräuchlichsten Desinfektionsmittel wirken schnell und sicher abtötend. In Sputum und in Blut ist die Resistenz eine viel größere. In diesen Medien widersteht der Pneumococcus selbst der Austrocknung und ist nun in diesem aus-

Fig. 64.



Ausstrichpräparat aus pneumonischem Sputum, gefärbt nach *Gram*.

Fig. 65.



Ausstrichpräparat aus pneumonischem Sputum, gefärbt mit verdünntem Karbolfuchsin.

getrocknetem Zustande gegen Einwirkung von Licht und Fäulnis widerstandsfähig, ja läßt sich in dem trockenen Sputum oder Blut im Exsikkator, vor Licht geschützt, Monate oder gar Jahre lebensfähig und virulent konservieren. Diese scheinbar paradoxe Tatsache ist wohl damit zu erklären, daß das eintrocknende Eiweiß eine schützende Umhüllung bildet. Bis zu 55 Tagen hat man in trocknenden und dem diffusen Tageslicht ausgesetzten Sputummassen lebensfähige Pneumokokken nachweisen können. Allerdings kommen hier unter den einzelnen Stämmen je nach ihrer Lebensenergie ziemlich bedeutende Unterschiede vor.

Virulenz. Die Virulenz des Pneumococcus schwankt ebenso wie die Lebensfähigkeit in Kulturen ziemlich erheblich. Am virulentesten erweisen sich solche Stämme, die aus frisch entzündlichen Prozessen gewonnen und dann auf gut zusagenden eiweißhaltigen Nährböden gezüchtet sind. Kulturen, die aus alten Krankheitsprozessen stammen, pflegen nur eine geringe Virulenz aufzuweisen und auch diese bald völlig einzu-

büßen. Zur Erhaltung der Virulenz ist es notwendig, häufige Umzüchtungen und ab und zu Passagen durch empfängliche Tiere vorzunehmen.

Toxinbildung.

Lösliche Giftstoffe bildet der Pneumococcus anscheinend nicht; die Toxinwirkungen, welche im tierischen Organismus die Pneumokokkeninfektion begleiten, sind vielmehr Endotoxinen zuzuschreiben, die durch den steten Zerfall der Erreger während des Krankheitsprozesses an den lokalen Krankheitsherden und beim Eindringen in das Blut frei werden.

Tierpathogenität.

Von Versuchstieren sind für Pneumokokkeninfektionen besonders empfänglich Kaninchen und Mäuse. Meerschweinchen, Katzen, Hunde und Ratten lassen sich nur sehr schwer und mit großen Mengen der Kulturen infizieren, während bei Tauben und Hühnern eine Infektion überhaupt nicht gelingt. Junge Tiere der erstgenannten Art sind im allgemeinen empfänglicher, als alte. Die Infektion, die natürlich je nach der Virulenz und der Menge der injizierten Kultur sowie nach der Infektionsart verschieden verläuft, endet unter dem Bilde der Septikämie. Der Tod der Tiere erfolgt nach Einverleibung geringer Mengen virulenten Materials auch vom Subkutangewebe aus spätestens in drei Tagen. War die Kultur sehr virulent, so findet man an der Infektionsstelle (Subkutangewebe, Peritoneum, Pleura) gar keine nachweisbaren Veränderungen, bei weniger virulentem Material sind lokale Entzündungserscheinungen wahrnehmbar. Konstant ist in den schnell tödlich endenden Fällen ein ausgesprochener Milztumor vorhanden. Das Blut und sämtliche Körpersäfte weisen zahlreiche typische und von Kapseln umgebende Diplokokken auf. Wenn man Kaninchen oder Mäusen virulentes Pneumokokkenmaterial in die Luftwege bringt, entweder durch intratracheale Injektion oder indem man die Tiere Kulturaufschwemmungen inhalieren läßt, so zeigen die Lungen regelmäßig starke Hyperämie und eine Verdichtung des von Kokken durchsetzten Gewebes (Splenisation), zu einer Hepatisation kommt es nicht. Der Tod der Tiere erfolgt auch bei dieser Infektionsweise unter dem Bilde der Septikämie.

Bei Verwendung wenig virulenter Pneumokokken entstehen hauptsächlich lokale Entzündungen, welche sich bei Injektion in die großen Körperhöhlen durch Bildung eines stark fibrinhaltigen Exsudates äußern. Dasselbe ist auch der Fall, wenn wenig empfängliche Tierarten mit virulentem Material infiziert werden. Es kommt hier niemals zu ausgesprochener Septikämie. Der Tod tritt erst nach mehreren Tagen ein oder die Tiere erholen sich wieder. In den lokalen Herden werden degenerierte Diplokokken gefunden, die meist rund von Gestalt, zu längeren Kettenverbänden angeordnet und schlecht färbbar sind.

Pathogenität für den Menschen. Lobärpneumonie.

Beim Menschen ist der Pneumococcus der häufigste Erreger der akuten genuinen Lobärpneumonie. Er wird hier in ungefähr 80—90% der Fälle, meist in Reinkultur, gefunden, so daß an seiner ätiologischen Bedeutung für diese Krankheit nicht zu zweifeln ist, seltener mit anderen Bakterien vermischt (Misch- und Sekundärinfektionen). Am zahlreichsten lassen sich die Pneumokokken in den frisch entzündlichen Gewebspartieen nachweisen, sie sind hier auch fast durchweg in typischer Form angeordnet und mit schönen Kapseln versehen, während an anderen Stellen, wo der Entzündungsprozeß schon älter ist, viel weniger und weniger typische Kokken gefunden oder solche völlig vermißt werden.

Über die Entstehungsweise der primären genuinen Pneumonie gehen die Ansichten der Autoren in verschiedenen Punkten noch auseinander.

Von einigen Forschern wird angenommen, daß die Entstehung eine hämatogene sei, d. h. daß die Erreger zunächst sich im Blut ansiedeln und von dort aus erst die Lunge infizieren. Andere sind der Ansicht, daß die bronchialen Lymphdrüsen zunächst der Sitz der Infektion sind und daß sich die Entzündung der Lunge erst an die Erkrankung der Drüsen anschließt.

Die am meisten verbreitete und auch am sichersten durch das Tierexperiment gestützte Anschauung geht dahin, daß der Pneumococcus durch die Atemluft in die Lunge eindringt, daß er bis in die feinsten Bronchiolen und in die Alveolen aspiriert wird und dort unter besonderen Umständen sich ansiedelt und vermehrt. Nun sind Pneumokokken auch bei Gesunden in den oberen Luftwegen als konstante Bewohner nicht selten gefunden. Es bedarf also zum Zustandekommen der Infektion besonderer Umstände, die wir unter dem Begriff der Disposition zusammenfassen. Abgesehen von der Menge und der Virulenz der inhalierten Erreger spielt hier zweifellos die Widerstandsfähigkeit des Gewebes eine große Rolle. Wenn durch eine Erkältung, die seit altersher als die Hauptentstehungsursache der Pneumonie galt, oder beispielsweise durch ein Trauma das Lungengewebe besonders geschädigt ist, dann versagt die ihm unter natürlichen Verhältnissen innewohnende bakterizide Kraft, und der Vermehrung und entzündungserregenden Wirkung der Pneumokokken ist Tor und Tür geöffnet.

Von den Alveolen und dem interstitiellen Lungengewebe aus dringen die Pneumokokken weiter vor, die Entzündung dehnt sich soweit aus, als es ihr die anatomische Beschaffenheit der Lunge ermöglicht, es wird also meist der ganze Lungenlappen, in dessen Bereich die Eintrittspforte der Erreger lag, ergriffen. Durch die Lymphgefäße wird auch die Pleura infiziert und ebenso werden die Keime in die bronchialen Lymphdrüsen verschleppt. Von letzteren aus dringen die Erreger vielfach ins Blut. In schweren Fällen lassen sich fast immer, sofern nur das richtige Stadium der Krankheit gewählt und eine geeignete Untersuchungsmethodik angewendet wird, Pneumokokken im Blut nachweisen, ein Befund, der absolut nicht immer von prognostisch schlechter Bedeutung zu sein braucht. Diese Bakteriämie erklärt auch die Pneumokokkenbefunde in den verschiedensten Körpersekreten (Galle, Harn, Milch etc.), die wiederholt nach akuten Lungenentzündungen erhoben wurden, und ebenso die später zu besprechenden, im Gefolge von Pneumonieen auftretenden Pneumokokkeninfektionen anderer Organe.

Atypische Pneumonieen. Bei den „atypischen Pneumonieen“, welche die Kliniker von der typischen genuinen Lobärpneumonie abzugrenzen geneigt sind, wird der Pneumococcus ebenfalls häufig in Reinkultur angetroffen. Man muß für diese Fälle annehmen, daß besondere Eigentümlichkeiten, die in der Virulenz und der Lebensenergie des Erregers einerseits und in der Reaktionsfähigkeit des infizierten Organismus andrerseits begründet sind, hier für den klinischen Verlauf entscheidend sind. Das genauere Studium der aus solchen Fällen gezüchteten Pneumokokkenstämme ergibt denn auch oft in morphologischer, kultureller und tierpathogener Hinsicht Verhältnisse, die von dem typischen Verhalten abweichen.

Lobulärpneumonie. Ähnliches gilt für die Lobulärpneumonieen. Hier handelt es sich außerdem meist um Mischinfektionen mit Streptokokken oder Staphylokokken, seltener mit Influenza-, Diphtherie-, Friedländer-Bazillen, mit dem Micrococcus catarrhalis oder mit Kolibakterien.

Komplikationen der Pneumonie. Von den durch Pneumokokkeninfektion bedingten Komplikationen der Pneumonie ist in erster Linie die Pleuritis zu nennen. Der Nachweis der Pneumokokken gelingt in frühen Stadien der Krankheit, wenn das Exsudat rein fibrinös oder serös-fibrinös ist, leicht. Wenn der Entzündungsprozeß einige Zeit besteht und in solchen Fällen, in denen der Brustfellerguß von vornherein fibrinös-eitrig oder rein eitrig ist, werden neben Pneumokokken meist Strepto- und Staphylokokken gefunden oder aber die letztgenannten Bakterien allein, so daß man annehmen muß, daß die Pneumokokken durch sie verdrängt wurden. Pleuritiden, die ausschließlich durch Pneumokokken hervorgerufen sind, haben die Tendenz, sich bald völlig zurückzubilden, während die Anwesenheit von Eitererregern den Prozeß meist ungünstig beeinflußt und zur Ansammlung größerer Eitermengen in der Pleurahöhle führt (Empyem).

Die im Verlauf der genuinen Lobärpneumonie nicht selten entstehende Endokarditis wird ebenfalls durch den Pneumococcus hervorgerufen. Der Nachweis der Erreger durch das Kulturverfahren ist wiederholt erbracht worden, man sieht in Schnitten durch die entzündlichen Auflagerungen und die Klappen typisch gelagerte Pneumokokken in großen Mengen. Gewöhnlich sind Nekrosen am Rande der befallenen Herzklappen und sekundär erhebliche Verdickungen die Folge der Infektion.

Weiterhin kommen Entzündungen der Nebenhöhlen der Nase sowie der Paukenhöhle im Verlaufe von Pneumonieen vor, die ebenfalls durch den Pneumococcus allein oder aber durch Mischinfektionen hervorgerufen werden. Dasselbe gilt für die Fälle von Meningitis, Nephritis, Arthritis, Perikarditis, Peritonitis, Osteomyelitis, Orchitis, Erkrankungen des inneren Auges usw. Man ersieht aus dieser Aufzählung, daß es kaum ein Körperorgan gibt, in welchem der Pneumococcus nicht entzündungserregend wirken kann. Es zeigt sich auch hierin, wie in so manchen anderen biologischen Eigenschaften seine nahe Verwandtschaft zu den Streptokokken, deren vielseitige pathogene Eigenschaften wir im vorigen Kapitel kennen gelernt haben.

Die Verschleppung der Erreger findet größtenteils wohl durch die Blutbahn statt, in welche sie auf dem Wege der Lymphbahnen gelangen. Die Kokken lassen sich bei Benutzung geeigneter Verfahren, auch bei lokalen Pneumokokkenerkrankungen, namentlich bei der Pneumonie, im Blute nachweisen. Man muß allerdings, um die immerhin spärlichen Diplokokken aufzufinden, größere Mengen steril entnommenen Blutes direkt auf Mäuse oder in Bouillonkölbchen übertragen und auf diese Weise eine Anreicherung versuchen. Aus den gestorbenen Mäusen und den Kölbchen werden, wenn Pneumokokken noch nicht mikroskopisch zu finden sind, Kulturen auf Blutagar angelegt.

Auch ohne daß eine primäre Pneumokokkeninfektion der Lungen vorliegt, können Pneumokokken bei Entzündungen in den verschiedensten Körperorganen gefunden werden. Vielfach handelt es sich hier allerdings um Mischinfektionen, aber häufig trifft man die Pneumokokken auch in Reinkultur, in anderen Fällen neben anderen Bakterien aber in solchen Mengen an, daß an ihrer ätiologischen Bedeutung für die Entzündungserscheinungen nicht gezweifelt werden kann. Am häufigsten ist der Pneumococcus als selbständiger Entzündungserreger bei Otitis media, Bronchitis, Pleuritis, Peritonitis, Meningitis, Endokarditis und Perikar-

ditis beschrieben worden, aber auch primäre, durch Pneumokokken hervorgerufene Orchitiden, Prostatitiden, Rhinitiden, Tonsillitiden, Strumitiden, Cystitiden, Enteritiden, Salpingitiden kommen vor.

Meningitis wird besonders häufig bei solchen Pneumoniefällen beobachtet, bei denen bereits eine Endokarditiskomplikation bestand. Man könnte daraus schließen, daß die Verschleppung kleiner, von den Klappenwucherungen stammender infektiöser Emboli die Ursache der Meningenerkrankung sei. Vielleicht kann jedoch die Meningitis auch durch einen auf dem Wege der Lymphbahnen von der Paukenhöhle oder von den Nebenhöhlen der Nase aus fortschreitenden Prozeß zustande kommen.

Pneumokokkenkonjunktivitis

Eine besondere Bedeutung kommt den durch Pneumokokken verursachten Bindehautkatarrhen zu. Die Pneumokokkenkonjunktivitis bietet in sporadischen Fällen mitunter das Bild einer schweren krupösen Entzündung. Häufig tritt sie epidemisch auf in Form gutartiger katarrhalischer Entzündungen, von denen meist Kinder oder jugendliche Personen befallen werden. Man beobachtet bei derartigen Epidemieen, daß die Konjunktivitis sich an einen Schnupfen anschließt, einseitig beginnt und nach Erreichung des Höhestadiums, in welchem Konjunktivalblutungen und stärkere Lidschwellungen auftreten, in ihren Erscheinungen kritisch abfällt. Die Hornhaut bleibt trotz der oft schweren Erscheinungen meist unverändert. Die Entstehung dieser Epidemieen, die namentlich im Frühjahr auftreten, muß man sich wohl so vorstellen, daß durch uns bisher unbekannte Faktoren, vielleicht infolge von Erkältungen, die normalerweise in der Nase und auf der Konjunktiva vorkommenden Pneumokokken einen besonderen Virulenzgrad erreichen und nun zu Schnupfen und Bindehautkatarrh führen. Für die Verbreitung spielt dann wohl die Kontagion die ausschlaggebende Rolle.

Ulcus serpens corneae.

Auch bei Hornhauterkrankungen kommt der Pneumococcus als Entzündungserreger vor. Er wird bei der gewöhnlichen eitrigen Keratitis, noch häufiger aber bei Ulcus serpens corneae gefunden, und zwar meist in Reinkultur.

Immunität.

Durch das Überstehen einer Pneumokokkenkrankheit erwirbt der Mensch gegenüber späteren Infektionen mit demselben Krankheitserreger eine gewisse Immunität. Zwar ist dieselbe keineswegs eine absolute und langdauernde, denn wir sehen Personen, welche schwere Pneumonieen überstanden haben, nicht selten wiederholt an Lungenentzündung oder auch an anderen, durch den Diplococcus pneumoniae hervorgerufenen Infektionen, Meningitis, Endokarditis, Gelenkentzündungen, erkranken, aber ein gewisser Schutz scheint in der Mehrzahl der Fälle doch zurückzubleiben. Auch bei Tieren gelingt es, durch längere Vorbehandlung mit Pneumokokkenkulturen eine Immunität zu erzielen. Wenn es auch verschiedenen Autoren angeblich geglückt ist, mit abgetöteten oder abgeschwächten Kulturen oder auch mit Kulturfiltraten Kaninchen gegen spätere Infektionen zu immunisieren, so ist die geeignetste Methode doch die Verwendung lebender vollvirulenter Kultur, die zunächst in sehr geringen Mengen, später in vorsichtig gesteigerten Dosen intravenös injiziert wird.

Auf welche Weise wir uns das Wesen der Pneumokokkenimmunität zu erklären haben, darüber sind die Ansichten noch geteilt. Experimentell läßt sich zeigen, daß das Blutserum immunisierter Tiere und ebenso

das Serum von Menschen, welche schwerere Pneumokokkeninfektionen überstanden haben, Stoffe enthält, welche immunisierend wirken. Man kann durch Injektion geringer Mengen Rekonvaleszentenserums Kaninchen und Mäuse nicht nur gegen gleichzeitige Infektion mit solchen Mengen der Diplokokken schützen, die für Kontrolltiere absolut tödlich sind, sondern man kann auch Heileffekte erzielen bei Tieren, welche bereits deutliche Zeichen einer Pneumokokkeninfektion zeigen. Auf der Wirkung antitoxischer Stoffe beruht diese Fähigkeit des Pneumokokkenserums nicht, denn wir sahen, daß die Giftstoffe des Diplococcus pneumoniae nicht sezernierte und lösliche, sondern an die Bakterienzelle gebundene (Endotoxine) sind, und gegen solche werden Antitoxine im Organismus des immunisierten Menschen oder Tieres niemals gebildet. Man muß vielmehr annehmen, daß die Wirkung des Serums eine antibakterielle ist.

Serumtherapie. Ermutigt durch die Heileffekte des Pneumokokkenserums im Tierversuch, haben verschiedene Autoren auch eine Serumtherapie der menschlichen Pneumokokkenerkrankungen zu ermöglichen gesucht. Namentlich für die Behandlung der Pneumonie ist die Anwendung eines spezifischen Immunserums wiederholt empfohlen worden. Wenn man die Resultate dieser Versuche objektiv betrachtet, so muß man zu der Überzeugung kommen, daß zweifellos günstige Erfolge mit einiger Regelmäßigkeit bisher nicht erzielt wurden. Die Verhältnisse liegen hier also ebenso wie bei der therapeutischen Verwendung bakterizider Sera gegenüber anderen Infektionen, z. B. Typhus, Cholera usw.

Weiterhin ist Pneumokokkenserum zur Behandlung des Ulcus serpens corneae namentlich von *Roemer* empfohlen worden. Wenn man Kaninchen oberflächliche Hornhautläsionen beibringt und diese mit virulenten Pneumokokken infiziert, so tritt schon nach etwa 14 Stunden eine diffuse Keratitis und im Anschluß an diese eine tödlich verlaufende Pneumokokkenseptikämie ein. Wird solchen Tieren aber 6 Stunden nach der Infektion eine wirksame Dosis eines Pneumokokkenserums subkutan injiziert, so bleibt der Infektionsprozeß auf die Cornea beschränkt und heilt unter Hinterlassung einer Trübung ab. Die bisherigen Erfahrungen mit einer derartigen Therapie beim Menschen sind noch zu gering an Zahl, um ein abschließendes Urteil zu fällen. Nach *Roemers* Angaben sollen die Heilerfolge günstige sein. Besonders wird die prophylaktische Injektion von Pneumokokkenserum empfohlen, um nach oberflächlichen Hornhautverletzungen die Entwicklung eines Ulcus corneae serpens zu verhüten.

---

26. VORLESUNG.

Tetanus.

Geschichtliches.

Wenn auch der Wundstarrkrampf (Tetanus) nicht in dem gleichen Maße wie die zum Ausbruch mörderischer Epidemieen führenden Volksseuchen, Pocken, Typhus, Pest usw., in den ältesten Dokumenten der Heilkunde Erwähnung findet, so geht doch schon aus den Schriften des *Hippokrates* hervor, daß das eigenartige Krankheitsbild bereits in frühester Zeit wohl bekannt war. Die Beschreibung und die Einteilung der Krankheit in mehrere Formen wurde allerdings zunächst lediglich von rein äußerlichen Gesichtspunkten aus vorgenommen, erst später trennte man die sich an Wunden anschließenden Fälle (Tetanus traumaticus) von denjenigen, welche man durch Erkältungen entstanden glaubte (Tetanus rheumaticus) und von solchen, die mangels anderer ätiologisch plausibel erscheinender Ursachen auf psychische Alterationen, Schreck usw. zurückgeführt wurden (Tetanus idiopathicus). Die pathologisch-anatomische Forschung, die sich das Studium von Gehirn- und Rückenmarksveränderungen zur Erklärung des charakteristischen Krankheitsbildes besonders angelegen sein ließ, vermochte ebensowenig Klarheit zu schaffen wie die ersten, von falschen Voraussetzungen ausgehenden Experimentalstudien. Für den Wundtetanus, den Ausgangspunkt der meisten Untersuchungen, nahm man lange Zeit eine starke Reizung größerer peripherer Nerven als Entstehungsursache an, weil man ihn namentlich nach tiefgehenden Verletzungen und Eindringen von Fremdkörpern in die Wunde auftreten sah, aber auch diese Hypothese mußte bald fallen gelassen werden, als man sich überzeugte, daß auch größere Fremdkörper in der Nähe von Nervenbahnen nicht selten reaktionslos einheilen.

Als in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts sich die Anschauungen über die Entstehung der Wundkrankheiten wesentlich geändert hatten, wurde auch für den Starrkrampf ein infektiöses Agens supponiert, das in einem besonderen, in den Blutkreislauf übergehenden und daselbst giftig wirkenden Miasma gesehen ward. Die experimentellen Untersuchungen wurden eifrigst fortgesetzt und führten schließlich auch zu positiven Ergebnissen. Es gelang im Jahre 1884 zwei italienischen Forschern, *Carle* und *Rattone*, bei Kaninchen, denen sie Gewebssaft eines menschlichen Tetanusprimäraffektes teils in die Ischiadicusscheide, teils intramuskulär injiziert hatten, das typische Bild des Starrkrampfes zu erzeugen. *Nicolaier* bestätigte und erweiterte 1885 diese Befunde. Er

erzielte positive Resultate bei Übertragung tetanischen Eiters auf Meerschweinchen, Mäuse und Kaninchen und fand auch in der Umgebung der Infektionsstelle feine Bazillen, die er als Erreger der Krankheit ansprach.

Die Züchtung dieser Bazillen gelang nach vielen vergeblichen, aber durch das biologische Verhalten des Tetanusbazillus wohl erklärlichen Versuchen erst 1887 dem damals unter *R. Kochs* Leitung arbeitenden Japaner *Kitasato*. Durch erfolgreiche Übertragungen der gewonnenen Kulturen auf Tiere konnte von ihm auch die Kette der Beweisgründe für die ätiologische Bedeutung jener Mikroorganismen geschlossen werden.

Der Tetanusbazillus. Morphologie. Der Tetanusbazillus ist ein schlankes, etwa 2—4 μ langes und 0·5 μ breites Stäbchen mit leicht abgerundeten Ecken. In Ausstrichpräparaten aus Kulturen sieht man ihn häufig längere Fäden bilden. Besonders charakteristisch ist die Form und Anordnung seiner Sporen, die bei Körpertemperatur in Agarkulturen schon nach 24 Stunden sichtbar sind, mit dem Alter der Kultur aber an Menge erheblich zunehmen. Die Spore tritt an einem Ende des Stäbchens auf und bedingt eine wesentliche Verdickung der Mutterzelle an dieser Stelle. Das Aussehen des sporenhaltigen Tetanusbazillus läßt sich daher treffend mit einer Stecknadel oder einem Trommelschlägel vergleichen (s. Fig. 66). Der Tetanusbazillus besitzt ferner eine große Anzahl peritrich angeordneter Geißeln. Er nimmt die gewöhnlichen Anilinfarbstoffe gut an und behält auch bei Anwendung des *Gram*schen Verfahrens die ursprüngliche Farbe. Solange die Sporen noch nicht voll entwickelt sind, nehmen sie die gewöhnliche Färbung mit verdünntem Karbolfuchsin als matt gefärbte Gebilde im Innern der knopfartigen Anschwellung des Bakterienleibes gut an. Sobald die Sporen aber ihre volle Größe erreicht haben, ist zu ihrer deutlichen Färbung eine der Sporenfärbungsmethoden heranzuziehen. Für die Darstellung der Geißeln empfiehlt sich besonders die *Zettnow*sche Methode (s. Anhang).

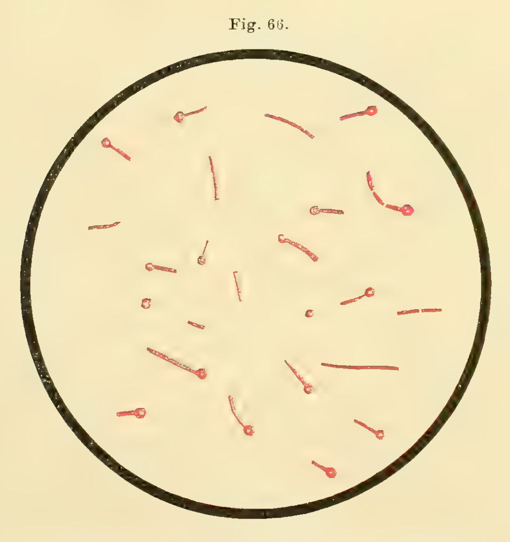
Eigenbewegung. Der Tetanusbazillus zeigt Eigenbewegung, die allerdings nur dann eine lebhaftere zu sein pflegt, wenn er in gut zusagenden und auf Körpertemperatur erwärmten Nährflüssigkeiten beobachtet wird. Am besten eignen sich in dieser Beziehung Bouillonkulturen, die unter Wasserstoffatmosphäre gezüchtet sind. Sobald dies Gas aus den hängenden Tropfen entwichen ist und durch Sauerstoff ersetzt wird, hört die Bewegung der Bazillen auf. Die Spore befindet sich bald am hinteren, bald am vorderen Ende des sich bewegenden Stäbchens.

Kulturelles Verhalten. Eine Züchtung des Starrkrampferregers gelingt nur, wenn ihm eine anaërobe Entwicklung ermöglicht wird, d. h. wenn er unter Sauerstoffabschluß gehalten wird. Er wächst unter diesen Verhältnissen auf allen Nährböden neutraler oder schwach alkalischer Reaktion, besonders wenn denselben reduzierende Substanzen, Traubenzucker (2%), ameisensaures Natron (0·3%) oder indigsulfosaures Natron (0·1%) zugesetzt sind. Als Wachstumsoptimum gelten Temperaturen, die zwischen 35 und 37° liegen. Unter 14° C findet eine Vermehrung der Tetanusbazillen nicht statt. Besonders charakteristische kulturelle Merkmale bietet der Tetanusbazillus nicht, er gleicht in seinem Verhalten auf den künstlichen Nährböden mehr oder weniger anderen pathogenen und auch saprophytischen Anaëroben. Er ist ein exquisiter Gasbildner. Das gebildete Gas besteht vorwiegend aus Kohlensäure und Kohlenwasserstoff und ist durch einen eigenartigen widerlich-süßen Geruch charakterisiert.

Auf der Gelatineplatte erscheinen die Kolonieen des Tetanusbazillus erst am dritten Tage als kleine Gebilde, die bei mikroskopischer Betrachtung aus einem dunkleren Zentrum und einem von diesem nach allen Seiten ausgehenden Strahlenkranz dünner Fäden bestehen. Sie gleichen, je nachdem diese Fäden feiner und lockerer oder aber starrer sind, den Kolonieen anderer Anaërobier oder des Heubazillus. Im Gelatinestich findet nur in den unteren Teilen ein Wachstum statt, und zwar werden, wenn die Kultur älter wird, feine Ausläufer in den den Impfstich umgebenden Nährboden hinein gebildet. Die Gelatine wird dabei mit zahlreichen feinen Gasblasen, die allmählich an Größe zunehmen, durchsetzt und langsam verflüssigt.

Die Agarkolonieen sind, weil hier das Wachstum bei Körpertemperatur erfolgen kann, schon nach 24, spätestens 48 Stunden makroskopisch sichtbar. Auch sie erscheinen, ähnlich wie die Gelatinekolonieen,

Fig. 66.



Tetanusbazillen. Ausstrichpräparat aus Bouillonkultur.

mikroskopisch betrachtet, meist als ein Gewirr nach allen Richtungen verfilzter Fäden und sind von den Kolonieen vieler anderer saprophytischer Anaërobier nicht zu differenzieren.

Die Stichkultur in Agar gleicht infolge der senkrecht vom Stichkanal ausgesandten Ausläufer einem umgekehrten Tannenbaum oder einer Feder. In Bouillon findet eine diffuse Trübung statt. An der Oberfläche ist infolge der Gasbildung häufig Schaum sichtbar. Milch wird durch das Wachstum des Tetanusbazillus nicht zur Gerinnung gebracht. Auch Blutserum ist ein geeigneter Nährboden und ebenso Agar, der mit Kaninchenblut vermischt ist.

Sobald der Tetanusbazillus mit anderen Mikroorganismen, namentlich mit Eitererregern, untermischt vorkommt, kann er auch unter aëroben Bedingungen sich weiter entwickeln. Die Kenntnis dieser Tatsache ist wichtig. Man muß annehmen, daß hier die aëroben Symbionten

den ganzen Sauerstoff zu ihrem Wachstum aufbrauchen und so quasi für den Tetanusbazillus anaërobe Bedingungen schaffen. Übrigens ist ein absoluter Sauerstoffabschluß nur dann nötig, wenn Tetanusbazillen direkt aus dem kranken Menschen oder Tier gezüchtet werden sollen und in dem Untersuchungsmaterial nur in geringen Mengen vorhanden sind. Durch länger fortdauernde Umzüchtungen auf künstlichen Nährböden werden sie immer sauerstofftoleranter und gedeihen dann auch, wenn sie in größere Mengen Bouillon übertragen bzw. durch Stich in hochgefüllte Agarröhrchen überimpft werden. Ein Übergießen der letzteren mit einer Schicht sterilen Agars bzw. eine Überschichtung der Bouillon mit sterilem Öl befördert allerdings auch hier das Wachstum.

Bei Züchtung in gewöhnlichen Bouillonkölbchen findet anfangs nur in den untersten Schichten, in denen anaërobe Verhältnisse vorliegen, eine Vermehrung statt, allmählich werden aber auch die höheren Schichten getrübt; die Tetanusbazillen bilden offenbar reduzierende Substanzen und ermöglichen sich dadurch schließlich auch ein Fortkommen, wenn der Sauerstoff nicht abgeschlossen wird.

Auf die Methoden des Nachweises wollen wir später eingehen.

Toxinbildung. Ein besonderes biologisches Merkmal des Tetanusbazillus ist in der Bildung eines wohl charakterisierten löslichen Giftes gegeben, welches auch für sich allein, d. h. ohne Bakterien Versuchstieren einverleibt, die so prägnanten Erscheinungen des Starrkrampfes auszulösen und in kleinsten Mengen die Tiere zu töten imstande ist. Dieses Gift tritt schon sehr frühzeitig in Kulturen auf, denn schon am zweiten Tage des Wachstums ist es in den keimfreien Filtraten der Bouillonkulturen nachweisbar. Es ist ein Sekretionsprodukt der Bazillen im Gegensatz zu den Giftstoffen z. B. des Choleravibrio und des Typhusbazillus, die nur in den Leibern der Bakterien enthalten sind und nur nach deren Zerfall frei werden (Endotoxine). Das Tetanusgift ist der Gegenstand zahlloser Untersuchungen geworden, die uns über die Natur und die Wirkungsweise desselben wertvolle Aufschlüsse brachten und ja bekanntlich auch zur Darstellung eines wirksamen Antitoxins führten. Auch auf die Ergebnisse dieser Forschungen soll erst später eingegangen werden.

Resistenz. Der Tetanusbazillus ist als vegetative Form gegen Schädigungen aller Art nur wenig widerstandsfähig, seinen Sporen dagegen kommt eine so bedeutende Resistenz zu, daß sie mit zu den widerstandsfähigeren Gebilden bakterieller Natur gezählt und daher ebenso zur Prüfung von Desinfektionsapparaten und -Mitteln verwendet werden können, wie die Milzbrandsporen. Temperaturen von 60—70° C schädigen selbst nach stundenlanger Einwirkung die Sporen nicht, bei 80° sterben sie in zirka einer Stunde ab. Die Sporen der einzelnen Tetanusstämme verhalten sich allerdings nicht immer gleich, doch kann man sagen, daß zur Vernichtung derselben durchschnittlich strömender Dampf 5 Minuten, 5%ige Karbolsäure 15 Stunden, 1‰iges Sublimat 3 Stunden einwirken muß. Nur direktes Sonnenlicht scheint sie in verhältnismäßig kurzer Zeit, wenn auch nicht direkt abzutöten, so doch ihrer Virulenz zu berauben. Diese auffallende Widerstandsfähigkeit, namentlich auch gegen Austrocknung, erklärt es auch, daß mit Tetanussporen infiziertes Material, z. B. Holzsplitter, noch nach vielen Jahren bei Menschen und Tieren Starrkrampf hervorrufen kann.

Der Wundstarrkrampf ist nicht nur eine Krankheit des Menschen, sondern kommt auch bei einigen Arten unserer Haustiere spontan vor. Namentlich erkranken Pferde, in deren Darmkanal der Tetanusbazillus sehr häufig ein saprophytisches Dasein führt, leicht, wenn die Erreger Gelegenheit hatten, in Wunden einzudringen (z. B. nach Kastration, Hufverletzungen). Bei Rindern und Schafen wird Tetanus seltener, bei anderen Haustieren nur ganz ausnahmsweise beobachtet. Geflügel erkrankt spontan niemals. *Tierpathogenität.*

Einer experimentellen Infektion sind fast alle Tierarten zugänglich, nur Hühner und Tauben sowie Kaltblüter sind bei allen Infektionsarten refraktär. Mit großen Mengen von fertigem Tetanusgift lassen sich allerdings auch bei Hühnern die charakeristischen Erscheinungen des Starrkrampfes hervorrufen.

Wenn wir unsere gebräuchlichsten Versuchstiere, Meerschweinchen, Kaninchen und Mäuse, subkutan oder intramuskulär mit Tetanusreinkultur infizieren, so entwickelt sich die Muskelstarre nach einer Inkubationszeit nach 1—3 Tagen zunächst in der Nähe der Impfstelle und von hier aus werden allmählich immer weiter benachbarte Muskelgruppen ergriffen. Der Ausbruch des Tetanus wird am sichersten erzielt, wenn die Tetanuskultur mit sterilen Holz- oder Glassplittern einverleibt wird. Der Tod der Tiere erfolgt fast immer, sobald die tetanischen Krämpfe sich auf das Zwerchfell ausgedehnt haben und dadurch die Atmung unmöglich machen, er ist also in letzter Hinsicht ein Erstickungstod. Es ist dieser Krankheitsverlauf also deutlich verschieden von dem Verhalten des Menschen und der spontan erkrankenden Haustiere, bei denen die Starre ganz unabhängig von der Eintrittspforte der Erreger in solchen Muskelgruppen beginnt, die erfahrungsgemäß am leichtesten unter der Giftwirkung leiden.

Bedingungen der Vermehrung des Tetanusbazillus im Körper. Wenn man unter aseptischen Kautelen geringe Mengen von Tetanusreinkultur empfänglichen Tieren unter die Haut bringt, so gehen die Bazillen und deren Sporen, wie man sich durch Untersuchung des Gewebssaftes leicht überzeugen kann, sehr bald zugrunde. Die Phagozytose ist hierbei von großer Bedeutung. Es kommt jedenfalls im Gewebe, wenn auch tetanische Erscheinungen durch das gleichzeitig mit der Kultur einverleibte Gift zustande kommen, nicht zu einer nennenswerten Vermehrung der eingeführten Keime. Anders dagegen, wenn man durch irgendwelche Maßnahmen die Leukozyten von den Tetanusbazillen fernhält, was durch Einschließung der letzteren in Kollodiumsäckchen, gleichzeitige Injektion von Milchsäure, Trimethylamin oder gleichzeitige Einverleibung von Holz- und Glasstückchen usw. leicht erreicht werden kann. In diesem Falle vermehren sich die Tetanusbazillen, sind imstande, fortwährend neues Gift zu sezernieren und bewirken so die tödliche Vergiftung des Tieres. Dasselbe läßt sich übrigens auch erzielen, wenn man durch stärkere mechanische Schädigungen die Impfstelle reizt. Auch wenn gleichzeitig mit den Tetanusbazillen andere Mikroorganismen, Eitererrger oder auch harmlose Saprophyten in die Wunde verbracht werden, kommt es zu einer nachweisbaren Vermehrung.

Bei der natürlichen Infektion ist die unterstützende Wirkung anderer Bakterien fast immer gegeben und ebenso findet man, wenn die experimentelle Impfung nicht absichtlich unter streng aseptischen Kautelen

ausgeführt wurde, regelmäßig im Ödem der Impfstelle Begleitbakterien, welche die Vermehrung der Tetanusbazillen ermöglichen.

In letzteren Fällen werden bei der Obduktion der der Infektion erlegenen Tiere Tetanusbazillen im Blut und in sämtlichen inneren Organen gefunden, während sie bei solchen Tieren, die mit Reinkulturen infiziert wurden und bei denen keine Mischinfektion vorlag, nur in dem sulzig-ödematösen Gewebssaft der Impfstelle nachweisbar sind.

Die Schleimhäute des Magendarmkanals kommen bei experimenteller Infektion per os als Eintrittspforten der Erreger nur dann in Betracht, wenn sie irgendwie lädiert sind und ein Eindringen der Bazillen in das Gewebe ermöglichen. Ebenso kann man bei Tieren, welche man zerstäubte Aufschwemmungen sporenhaltigen Materials inhalieren läßt, nur dann Tetanus erzeugen, wenn man die Schleimhäute des Respirationstraktus beispielsweise durch Einatmenlassen schwefliger Säure oder dgl. gereizt und dadurch eine mit Epithelverlust einhergehende Entzündung hervorgerufen hat.

Verbreitung in der Außenwelt. Der Erreger des Tetanus ist in der Außenwelt weit verbreitet. Er wird fast regelmäßig in Erdproben gefunden, die von Feldern, Höfen oder aus Gärten stammen, ferner ist er ein regelmäßiger Bewohner des Straßenschmutzes. In Bodenproben dagegen, welche aus Wäldern oder von Orten stammen, die von Mensch und Tier nicht so oft betreten werden, sind diese Bazillen nur selten nachweisbar. Schon diese Erfahrungstatsachen lassen vermuten, daß die Verunreinigung der Fundorte durch Menschen oder Tiere hier eine gewisse Rolle für die Verbreitung der Tetanuserreger spielt. Und in der Tat stimmt diese Annahme sehr wohl mit dem Resultat überein, welches die Untersuchung der menschlichen und tierischen Dejekte auf Tetanusbazillen bzw. -Sporen ergab. Wir wissen, daß der Kot des Pferdes und des Rindes fast regelmäßig Tetanussporen enthält, auch in den Darmentleerungen des Hundes, ja auch des Menschen werden sie keineswegs selten gefunden. Mit dem Mist der Tiere werden sie auf das gedüngte Feld oder Gartenland sowie auf die Straße verstreut und mit dem Straßenstaub können sie auch in die Häuser verschleppt werden. Da die Sporen der Starrkrampferreger, wie wir sahen, eine große Resistenz gegenüber Eintrocknung besitzen, können sie sich in den oberflächlichen Erdschichten lange Zeit in virulentem Zustande halten. In den Wohnungen des Menschen finden sie, namentlich in den Ritzen der Dielen, Stellen, wo sie, vor Licht geschützt, jahrelang infektionsfähig bleiben. In den Darmkanal der Tiere gelangen die Sporen mit dem Futter, namentlich mit Gras und Heu, die mehrfach durch Verimpfung auf empfängliche Tiere als infiziert nachgewiesen wurden. Sie finden im Darm zeitweise anaërobe Verhältnisse und genügend Nährmaterial, so daß sie dort zweifellos auskeimen und sich vermehren. In den Darmkanal des Menschen können Tetanussporen durch ungekochte Gemüse, Salat, Radieschen usw., eventuell auch durch Obst, das zur Erde gefallen war, übertragen werden.

Ob der Bacillus tetani auf eine zeitweilige Passage des tierischen Darmes angewiesen ist oder nicht, darüber gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Die einen nehmen an, daß er die Bedingungen zu seiner Fortpflanzung vollauf in der Außenwelt finde und des tierischen Organismus nicht bedürfe, andere Autoren halten ihn in erster Linie für einen Parasiten der Tiere, namentlich des Pferdes, der sich ver-

möge seiner widerstandsfähigen Dauerformen zwar in und auf dem Erdboden lebensfähig erhalten, nicht aber daselbst vermehren könne. Man geht wohl nicht fehl, wenn man der letzteren Auffassung darin zustimmt, daß der Tetanusbazillus als Parasit aufzufassen ist. Dafür spricht vor allem die Erfahrung, daß er nur an solchen Orten gefunden wird, die einer Verunreinigung durch tierische Exkremente ausgesetzt waren. Zweifellos kann er aber gelegentlich auch außerhalb des Organismus günstige Bedingungen für eine Vermehrung finden, z. B. auf gedüngten Feldern.

Der Tetanus des Menschen.

Wir hatten gesehen, daß im Tierversuch gewisse Bedingungen erfüllt sein müssen, wenn durch ein Impfmaterial, das Tetanusbazillen und -Sporen enthält, eine Infektion ausgelöst werden soll. Ebenso liegen die Verhältnisse bei der spontanen Erkrankung des Menschen. Es müssen hier entweder sehr große Mengen der Erreger in den Organismus eindringen oder aber es müssen durch das gleichzeitige Eindringen von Fremdkörpern und den an ihnen haftenden, meist aëroben Bakterien, welche den Sauerstoff an sich reißen, besonders günstige Vorbedingungen für eine Vermehrung der Tetanusbazillen geschaffen sein. Diese Annahme erklärt zur Genüge die Tatsache, daß der Wundstarrkrampf eine verhältnismäßig seltene Krankheit ist, wenn man die weite Verbreitung der Erreger in der Außenwelt berücksichtigt. Wir sehen Tetanusinfektionen beim Menschen denn auch — wenn wir vorläufig die sich an Verletzungen anschließenden Fälle, also den eigentlichen Wundstarrkrampf betrachten — im allgemeinen nur an solche Verwundungen sich anschließen, die entweder in ausgedehntem Maße mit infektiösem Material, also z. B. Erde oder Straßenschmutz, in Berührung kamen oder aber in solchen Fällen, wo Fremdkörper, Splitter u. dgl., tief in die Wunde eindrangen und eventuell darin verblieben.

Hier ist die gewebsschädigende Wirkung für eine Weiterentwicklung der Erreger von großer Bedeutung. Früher nahm man vielfach an, daß besonders tiefe Wunden, wie sie die Schuß- oder auch Stichwunden darstellen, deswegen häufiger von Tetanus gefolgt wären, weil den Starrkrampfbazillen in den Buchten des Gewebes und den nekrotischen Partieen eher anaërobe Wachstumsbedingungen gegeben wären. Heute hat man diese Annahme, die auch durch praktische Erfahrungen keineswegs gestützt wird, fallen lassen, weil wir wissen, daß auch im tiefer liegenden Gewebe wirklich anaërobe Verhältnisse nicht vorliegen. Der Tetanusbazillus entwickelt sich aber auch bei Sauerstoffzutritt in der Symbiose mit geeigneten Begleitbakterien, welche den Sauerstoff aufbrauchen, so daß Anaërobiose zeitweise vorhanden ist. Es ist also gleichgültig, ob die als Eintrittspforte dienenden Wunden tiefgehende oder oberflächliche sind — man hat Tetanusfälle z. B. sich auch an aufgekratzte Aknepusteln anschließen gesehen — und es kommt lediglich darauf an, in welcher Menge die Bazillen eindringen und welche Bedingungen für ihre Weiterentwicklung sie antreffen.

Inkubationszeit.

Die krankhaften Erscheinungen treten beim Menschen nach Ablauf einer Inkubationszeit auf, deren Dauer allerdings sehr verschieden sein kann. Wenn auch Fälle beschrieben worden sind, in denen sich die ersten Krankheitssymptome schon wenige Tage nach der Verletzung einstellten, so muß es doch als Regel gelten, daß die Inkubationszeit 6—14 Tage dauert. Auch von sehr spätem Ausbruch des Tetanus nach

Verwundungen sind zahlreiche Beispiele beschrieben worden. Man muß für diese Fälle annehmen, daß Tetanussporen längere Zeit, ohne sich zu entwickeln, im Körper verweilen können und erst bei besonderen Gelegenheiten, z. B. nach einem Trauma oder dgl., günstige Bedingungen zur Entfaltung ihrer krankmachenden Wirkung fanden.

Klinische Symptome. Die Krankheit beginnt nach unbestimmten Prodromalerscheinungen, Kopfschmerz, Mattigkeit, Frostgefühl und fast immer mit einem tonischen Krampf bestimmter Muskelgruppen, nämlich der Kiefer- und der Nackenmuskulatur. Allmählich werden dann die übrigen Gesichtsmuskeln sowie die Rücken- und Bauchmuskeln, später diejenigen der Beine und Oberarme ergriffen, während die Unterarme und Hände sehr oft ganz frei bleiben. Man kann das Auftreten der ersten Krampferscheinungen im Gesicht — also unabhängig von der Lage der Wunde — als die Regel ansehen, es sind aber auch mehrfach Tetanusfälle beobachtet worden, in denen die der Eintrittspforte der Erreger zunächst gelegenen Muskelgruppen zuerst befallen wurden, beispielsweise die Unterschenkelmuskulatur bei einer Verletzung in der Nähe des Sprunggelenks.

Infolge der Kontrakturen der Gesichtsmuskulatur bietet der Starrkrampfkranke meist ein charakteristisches Aussehen. Die Kaumuskeln treten als harte Wülste hervor, der Mund kann nur wenig oder gar nicht geöffnet werden und ist verbreitert („risus sardonicus“). Die Stirn ist gerunzelt, die Augen blicken starr geradeaus. Der Kopf ist nach hinten gebeugt, in späteren Stadien besteht infolge der Beteiligung der Rückenmuskulatur deutlicher Opisthotonus. Sehr häufig, wenn auch nicht immer, tritt neben der sich allmählich steigernden Spannung und Steifigkeit der Körpermuskulatur eine erhöhte Reflexerregbarkeit ein, die sich in zeitweise auf irgend welche äußere Veranlassungen (Erschütterungen, stärkere Lichtreize u. dgl.) hin auftretenden Anfällen stärkerer Krämpfe äußern. Bei Gelegenheit solcher klonischer Krampfanfälle kommt es dann auch zu krampfartigen Zusammenziehungen des Zwerchfells und zu Schlingkrämpfen, welche dem Krankheitsbilde ein besonders bedrohliches Aussehen geben. Diese Schlingkrämpfe ähneln sehr den bei der Tollwut vorkommenden Krämpfen der Schlundmuskulatur; man hat deshalb früher diese Tetanusfälle als „Tetanus hydrophobicus“ bezeichnet. Sie werden besonders häufig beobachtet, wenn sich der Tetanus an Kopfwunden anschloß, und sind mitunter auch von Facialislähmungen begleitet. Das Sensorium bleibt meist frei. Die Kranken leiden an Schlaflosigkeit und profuser Schweißsekretion. Fieber kann auch bei schweren Fällen völlig fehlen, doch findet meist kurz vor dem Tode und besonders nach demselben eine beträchtliche Steigerung der Körpertemperatur statt.

Verlauf. Der Verlauf des Tetanus kann ein leichter sein, es bilden sich dann die Krampfzustände allmählich zurück. In der Mehrzahl der unbehandelten Fälle (durchschnittlich zirka 88%) endigt die Infektion jedoch tödlich, und zwar infolge der Zwerchfell- und Kehlkopfkrämpfe mit Erstickung der Kranken und infolge Herzlähmung. Für die Prognose ist die Länge der Inkubationszeit nach den Beobachtungen von *Rose* insofern bis zu einem gewissen Grade maßgebend, als die Fälle mit sehr kurzer Inkubationsdauer etwa zu 91%, diejenigen von mittlerer in 81·3% und diejenigen von besonders langer Inkubationszeit in nur 52·9% tödlich verlaufen.

Charakteristische oder spezifische pathologisch-anatomische Befunde weisen die Leichen der Tetanischen nicht auf.

Tetanus idiopathicus

Außer dem eigentlichen Wundstarrkrampf gibt es nun auch Tetanusfälle, bei denen eine äußere Verletzung, die man als Eintrittspforte der Erreger annehmen könnte, nicht nachweisbar ist. Für diese Formen, die als idiopathischer oder rheumatischer Tetanus bezeichnet werden, glaubte man früher eine besondere Ätiologie annehmen zu müssen. Nach unseren heutigen Kenntnissen sind auch diese Fälle auf eine Infektion mit Tetanusbazillen zurückzuführen. Wir sahen, daß die Erreger im Staub der Straßen und Wohnungen weit verbreitet sind, es wird also gar nicht so selten vorkommen, daß Sporen mit derartigem Staub vom Menschen eingeatmet werden. Die unverletzten Schleimhäute des Respirationstraktus sind nun zwar für sie undurchgängig, aber sobald durch stärkere Katarrhe oder durch kleinere Wunden, die in der Nase häufig vorhanden sind, dieser schützende Wall durchbrochen ist, kann es leicht unter Mitwirkung geeigneter Begleitbakterien zu einer Infektion kommen. Wiederholt sind z. B. im Bronchialschleim bei rheumatischem Tetanus durch den Tierversuch die spezifischen Erreger des Starrkrampfes nachgewiesen worden. Ebenso dürften die Tonsillen nicht selten als Eintrittspforten des Virus dienen. Von manchen Autoren wird angenommen, daß Tetanussporen auch längere Zeit in latentem Zustande im Organismus verweilen können. Sie brauchen nicht in der Umgebung ihrer Eingangspforte zu verbleiben, sondern können in den Lymphdrüsen deponiert, vielleicht auch von hier aus durch den Lymphstrom weiter verschleppt werden. Sobald irgend eine, die allgemeine Widerstandskraft des Körpers schädigende Wirkung eintritt, die entweder in einem Trauma oder aber auch in einer starken Erkältung gegeben sein kann, soll von solchen latenten Tetanusbazillen eine Infektion ausgehen können.

Der Tetanus des Menschen tritt fast nur in einzelnen Fällen auf. Es kann allerdings, namentlich zu Kriegszeiten, auch zu einem gehäuften Auftreten des Starrkrampfes kommen, wenn die Wunden durch Staub oder Erde tetanusreicher Gegenden infiziert wurden. Früher kam es auch in Hospitälern und Gebäranstalten („Tetanus puerperalis", „Tetanus neonatorum") häufiger zu Tetanusepidemieen. Die Verbreitung der Erreger geschah hier durch infizierte Instrumente oder Verbandstoffe. Heute, wo in allen Krankenhäusern strenge Asepsis bzw. Antisepsis geübt wird, dürften solche Vorkommnisse zu den allergrößten Seltenheiten gehören.

Diagnose.

Die klinische Diagnose ist, sobald Trismus und tonische sowie klonische Krämpfe der Nacken- und Extremitätenmuskeln sich eingestellt haben, meist eine leichte. Der Nachweis der spezifischen Krankheitserreger dagegen bietet nicht selten große Schwierigkeiten. Die mikroskopische Untersuchung des Sekretes der Wunde, welche man als Eintrittspforte der Tetanusbazillen annimmt, bietet wenig Aussicht auf Erfolg, weil die letzteren, wie wir sahen, wenn überhaupt, dann meist nur in sehr geringer Anzahl in jenem Material vorhanden sind. Auch die kulturellen Untersuchungen des Wundeiters werden deshalb nur selten zum Ziele führen. Am aussichtsreichsten ist hier der Tierversuch. Man bringt einer größeren Anzahl weißer Mäuse und Meerschweinchen Wundsekret, womöglich auch kleine exzidierte Gewebsstückchen aus der

tieferen Umgebung der vermutlichen Eintrittspforte oder Teile dortselbst aufgefundener Fremdkörper (Splitter) unter die Haut und wird, wenn Tetanusbazillen in diesem verimpften Material vorhanden waren, das eine oder andere dieser Tiere unter den charakteristischen Erscheinungen erkranken und sterben sehen. Damit wäre dann die Diagnose, was den Krankheitsfall betrifft, einwandsfrei gestellt. Wenn man die Tetanuserreger in Reinkultur gewinnen will, verfährt man am zweckmäßigsten so, daß man das Ödem von der Impfstelle der eingegangenen Mäuse kulturell verarbeitet. Es werden zunächst größere Mengen des Gewebssaftes und ebenso des steril entnommenen Herzblutes bzw. innere Organe in Bouillon verbracht und zwecks Anreicherung der Erreger für 24 bis 48 Stunden unter Sauerstoffabschluß im Brutschrank gehalten. Alsdann werden in der so erzielten Mischkultur alle vegetativen Formen der Bakterien durch einstündiges Erhitzen der Kulturflüssigkeit auf 70° C abgetötet. Aus der Bouillon, welche nunmehr nur noch lebende Tetanussporen enthält, werden in Traubenzuckeragar und Traubenzuckergelatine anaërob gehaltene Kulturen angelegt. Über die Züchtung der Anaëroben soll hier nicht ausführlicher gesprochen werden, es sei vielmehr auf die im Anhang dieses Buches enthaltenen diesbezüglichen Angaben verwiesen. Zur Gewinnung isolierter Kolonieen führt am ehesten die Herstellung von Platten- oder Stichkulturen, welche mit verschiedenen Verdünnungen des Ausgangsmaterials zu beschicken sind. Die Nährböden müssen zur Entfernung des Sauerstoffes kurz vor der Beschickung zur Austreibung der Luft mindestens $^1/_4$ Stunde lang gekocht, dann aber durch Verbringen in Eiswasser schnell zum Erstarren gebracht werden.

Auch die Blutuntersuchung kann man zur Diagnose heranziehen. Wenn nämlich in einem infizierten Körper schon größere Mengen Tetanusgift kreisen, so können sie durch direkte Verimpfung von Blut auf Tiere nachgewiesen werden. Man entnimmt dem Kranken durch Venenpunktion oder durch blutigen Schröpfkopf eine größere Menge Blut und spritzt das ausgeschiedene Serum in Mengen von 1—2 *ccm* Mäusen subkutan ein. In analoger Weise kann man natürlich eventuell Tetanusantitoxine im Blute von Leuten nachweisen, die Tetanus überstanden haben, indem man Mäusen außer dem Rekonvaleszentenblut tödliche Mengen von Tetanusgift einverleibt. Wenn die Serumtiere am Leben bleiben, die Kontrolltiere, die nur Gift erhielten, aber sterben, so läßt sich aus der Menge des Giftes, die natürlich ihrem Werte nach genau bekannt sein muß, und der Menge des Serums dessen Antitoxingehalt genau berechnen.

Wirkungsweise des Tetanusgiftes.

Es erübrigt, nun auf die Wirkungen des Tetanusgiftes etwas ausführlicher einzugehen. Es geschieht dies deshalb, weil wir auf Grund zahlreicher Untersuchungen, die wir namentlich *Kitasato, Buchner, Brieger, Behring* und *Knorr, Roux* und *Vaillard* sowie *Tizzoni* zu verdanken haben, über die Wirkungsweise dieses Giftes im Tierkörper — obwohl wir es nicht rein darstellen und uns infolgedessen über seine chemischen Eigenschaften nur unvollkommen unterrichten können — und seine Beziehungen zu dem spezifischen Antitoxin ziemlich genau orientiert sind.

Wenn man Tetanusbazillen 6—8 Tage unter streng anaëroben Bedingungen in Bouillon wachsen läßt und dann die Nährflüssigkeit durch keimdichte Porzellankerzen filtriert, so erhält man meist ein Gift,

von welchem schon 0·000002—0·000005 *ccm* genügen, um eine Maus von 10 *g* Körpergewicht zu töten. Die Toxizität der Kulturen hängt außer von der Güte des Nährmediums auch von der Eigenart der einzelnen Stämme ab, sie bleibt daher mitunter hinter den eben genannten Werten zurück, kann aber gelegentlich noch eine höhere sein. Gegenüber diesem Gifte sind die Tiere einer und derselben Art sehr gleichmäßig empfindlich. Die für Tiere verschiedener Spezies tödlichen Dosen lassen sich genau berechnen, wenn man das Körpergewicht der Tiere berücksichtigt. Man kann mit derselben Giftmenge, welche die Dosis letalis minima für 1 *g* Maus darstellt, $^1/_{12}$ *g* Pferd, $^1/_6$ *g* Meerschweinchen, 2 *g* Ziege, 150 *g* Kaninchen, 1000 *g* Gans, 4000 *g* Taube und 30000 *g* Huhn töten. Es ist also das Pferd das bei weitem empfindlichste Tier gegenüber dem Tetanusgift.

Ist eine Giftdosis eingespritzt worden, welche zur Tötung des Tieres nicht ausreicht, so tritt nur eine krankmachende Wirkung auf. Auch die letztere ist bei demselben Gift für verschiedene Tiere derselben Spezies stets die gleiche. Sie läßt sich berechnen, wenn man die Dosis letalis minima kennt, denn sie steht zu dieser für eine und dieselbe Tierart in bestimmter Beziehung. Für Mäuse z. B. beträgt die krankmachende Dosis $^1/_3$ der letalen Giftmenge, für Meerschweinchen $^1/_6$, für Kaninchen dagegen $^1/_{100}$ der Dosis letalis für die betreffende Tierart usw. Der Bruchteil der tödlichen Toxindosis, welcher zur Auslösung von Krankheitserscheinungen notwendig ist, ist demnach für die einzelnen Tierspezies durchaus verschieden. Die Differenz zwischen tödlicher und krankmachender Dosis nennt man den „Differenzwert" des Giftes. Mit dem Differenzwert kann man die Empfindlichkeitsbreite einer Tierart ausdrücken.

Bindung des Giftes im Zentralnervensystem.

Der Angriffspunkt des Tetanusgiftes im tierischen Körper ist das Zentralnervensystem, u. zw. in erster Linie das Rückenmark. Hier wird das Gift von dem Protoplasma der Zellen gebunden. Die Krankheitserscheinungen beruhen nach unseren heutigen Kenntnissen, die auf Grund umfangreicher Tierexperimente gewonnen wurden, auf einer durch die Verankerung des Giftes an die Zellen hervorgerufenen erhöhten Erregbarkeit der motorischen Ganglien des Rückenmarks und des verlängerten Marks.

Daß tatsächlich das Zentralnervensystem die Bindungsstätte ist, geht daraus hervor, daß man nach schwerer Vergiftung an Hühnern, wie *Asakawa* zeigte, das Gift in allen Körperorganen nachweisen kann, nur nicht im Zentralnervensystem. *Wasserman* und *Takaki* stellten fest, daß eine Emulsion frischen Meerschweinchengehirns schon in der Menge von 1 *ccm* imstande ist, Tetanusgift bis zur zehnfachen tödlichen Dosis unschädlich zu machen, wenn es gleichzeitig oder kurz vor dem Gift Tieren einverleibt ist. Auch das Hirn anderer Tierarten wirkt ebenso. Nach *Doenitz'* Versuchen kommt die neutralisierende Wirkung in erster Linie der grauen Substanz des Gehirns zu. Gekochtes Gehirn hat nicht dieselbe Wirkung, weil durch die Erhitzung die vitalen Funktionen der Zellen zerstört sind.

Die Leitung des Giftes zum Zentralnervensystem erfolgt, wie die Untersuchungen von *Mayer* und *Ransom* bewiesen haben, durch die motorischen Nervenbahnen, und zwar anscheinend im Achsenzylinder. Bei weniger empfindlichen Tierarten wird das Gift teilweise auch durch Zellen anderer Körperteile gebunden. Es werden diese „abgefangenen"

Giftmengen natürlich, da sie nicht zu den lebenswichtigen Organen gelangen, unschädlich gemacht.

Die krankmachende Wirkung des Giftes tritt erst ein, wenn eine gewisse Inkubationszeit verstrichen ist, d. h. wenn das Toxin an die Rezeptoren der giftempfindlichen Zellen verankert ist. Die Länge der Inkubationsdauer ist außer von der Art der Einverleibung (ob subkutan, intravenös usw.) abhängig von der Empfindlichkeit der Tierart und von der Höhe der injizierten Giftdosis. Sie ist um so länger, je kleiner die Toxinmenge ist.

Über die Wirkungsweise des Giftes im Tierversuch bei subkutaner Injektion war schon gesprochen worden. Wenn das Gift intravenös Tieren einverleibt wird, so treten die Krampfzustände meist gleichzeitig in allen Muskeln des Körpers auf, es besteht außerdem bei solchen Tieren eine erhöhte Reflexerregbarkeit, so daß bei geringen Erschütterungen, Erschrecken usw. stärkere Krampfanfälle ausgelöst werden können. Durch intracerebrale Einverleibung läßt sich ein Krankheitsbild erzeugen, welchem jegliche Muskelstarre fehlt, die Tiere werden auffallend unruhig, es stellt sich Polyurie ein und in kurzer Zeit erfolgt unter epileptiformen Krämpfen der Tod. Durch die Einführung von Tetanusgift per os gelingt es selbst bei Anwendung enormer Mengen nicht, tetanische Erscheinungen hervorzurufen. Das Gift läßt sich, wenn es auch vielleicht im Magendarmkanal zum Teil zerstört wird, in den Darmabgängen nachweisen.

Natur des Giftes. Über die Natur des Tetanusgiftes wissen wir sehr wenig. Es ist löslich in Wasser, unlöslich in Äther, Chloroform, Alkohol. Das Tetanusgift ist an und für sich wenig haltbar. Es treten bei längerer Aufbewahrung Dissoziationen ein. Namentlich höhere Temperaturen, aber auch Licht, Säuren und andere Chemikalien wirken begünstigend auf diesen Prozeß ein, der eine Abschwächung der toxischen Wirkung des Giftes zur Folge hat. Eine Kenntnis der abschwächenden Wirkungen der einzelnen Agentien ist für die Antitoxingewinnung wichtig, weil es für die Immunisierung ebenso wie für die Prüfung des gewonnenen antitoxischen Serums notwendig ist, möglichst wirksame und doch konstante Gifte zu besitzen. Je nach der Stärke, in welcher man die schädigenden Mittel auf die Giftlösungen einwirken läßt, kommt es schneller oder langsamer zu der erstrebten Abschwächung, es wird aber allmählich ein Gift erzielt, das in seinen Wirkungen nunmehr stabil bleibt („modifiziertes Gift“). In der Praxis wird meist Jodtrichlorid *(v. Behring)* oder *Lugol*sche Lösung (*Roux* und *Vaillard*) benutzt. Die modifizierten Tetanusgifte unterscheiden sich in ihrer Wirkung von den frischen Toxinen dadurch, daß ihr Differenzwert (s. o.) und ferner auch die Inkubationszeit für die einzelnen Tierarten ein anderer geworden ist. Meist verschieben sich auch die relativen Höhen der letalen Dosis für die verschiedenen Tierarten erheblich, so daß beispielsweise zur Tötung von 1 *g* Maus dieselbe Menge erforderlich ist wie für 1 *g* Kaninchen.

Konzentration des Giftes. Wo es darauf ankommt, gleichmäßig wirkende Giftpräparate für längere Zeit aufzubewahren, empfiehlt es sich, das Gift zu konzentrieren, möglichst zu reinigen und zu trocknen. Man kann dies auf verschiedene Weise erreichen. In der Praxis wird am häufigsten die Ausfällung mit Ammoniumsulfat angewendet. Wenn man bakterienfreie Tetanusbouillonfiltrate mit Ammoniumsulfat sättigt, so geht die gesamte Giftmenge in die grauen

schmierigen Flocken über, die sich nach längerem Stehen an der Oberfläche der Flüssigkeit ansammeln. Werden diese Massen abgehoben und auf Tontellern ausgebreitet, später aber im Vakuum getrocknet, so erhält man ein Rohgift, das noch in Mengen von 0·0000001 *g* eine Maus unter den typischen Erscheinungen des Tetanus tötet. Die großen Mengen von Eiweiß, Peptonen, Salzen usw., welche dieses Rohgift noch enthält, lassen sich durch weitere Reinigungsprozesse noch entfernen und auf diese Weise lassen sich schließlich Gifte erzielen, die sogar noch in dem 20. Teil der eben genannten Dosis tödlich wirken. Aber auch in dieser Substanz haben wir keineswegs schon ein absolut reines Gift in den Händen. Ein solches können wir bisher nicht darstellen.

Biologische Zusammensetzung des Giftes.

Im Tetanusgift sind, wie *Ehrlich* zeigte, verschiedene Substanzen mit ganz verschiedener biologischer Wirkung vorhanden. Das „Tetanospasmin" ist das eigentliche krampferregende Gift, das durch seine besondere Affinität zum Zentralnervensystem ausgezeichnet ist. Daneben enthalten die Filtrate von Tetanuskulturen eine zweite Substanz, die zwar kein Nervengift ist, aber auf rote Blutkörperchen verschiedener Tierarten auflösend wirkt. Daß dieses „Tetanolysin" von dem Tetanospasmin durchaus verschieden ist, geht daraus hervor, daß eine Giftlösung, die mit Blutkörperchen zusammengebracht und infolgedessen ihrer hämolytischen Wirkung beraubt wurde, dennoch ebenso krampferregend wirkt wie vorher. Beide Giftwirkungen stehen in verschiedenen Präparaten keineswegs in demselben Verhältnis zueinander, gegen beide lassen sich durch geeignete Vorbehandlung an Tieren verschiedene Antitoxine gewinnen. In der Pathologie des Tetanus kommt dem Tetanolysin anscheinend keine besondere Bedeutung zu.

Immunität.

Die natürliche Immunität gegen Tetanus, welche wir bei verschiedenen Tieren, namentlich den Vögeln und Kaltblütern, finden, beruht darauf, daß die Ganglienzellen derselben für das Gift keine empfindlichen Gruppen (Rezeptoren) besitzen. Wenn wir solchen refraktären Tieren größere Mengen des Giftes einverleiben, so sehen wir dasselbe lange Zeit im Organismus kreisen, ohne daß es zerstört oder gebunden wird; erst allmählich wird es ausgeschieden.

Anders dagegen erklärt sich die Immunität tetanusempfindlicher Tiere, denen man durch geeignete Vorbehandlung eine künstliche Immunität gegen Tetanus verliehen hat. Hier handelt es sich, ebenso wie bei der Diphtherie, um die Wirksamkeit spezifischer Stoffe, welche die vom Tetanusbazillus gebildeten Gifte zu neutralisieren imstande sind, also um Antitoxine. Zur Immunisierung von Tieren ist daher auch eine Vorbehandlung mit bazillen- bzw. sporenhaltigem Material nicht notwendig, sondern es kommt vor allem auf die Einverleibung der Toxine an. Zur Erzielung hochwertig antitoxischer Sera eignen sich am besten die Tierarten, welche besonders empfindlich gegen das Gift sind. Für Zwecke der Praxis kommt in erster Linie das Pferd in Betracht. Die Immunisierung muß äußerst vorsichtig geschehen, damit nicht Tierverluste durch Giftwirkung eintreten. Man kann auf verschiedene Weise vorgehen. Entweder verwendet man zunächst durch Hitze oder Chemikalien stark abgeschwächte Gifte und geht ganz allmählich zu stärker wirkenden Toxinen über oder aber man spritzt den Tieren Mischungen von Toxin und Antitoxin ein, die anfangs nur einen sehr geringen, später aber immer steigenden Giftüberschuß enthalten.

Schutzwirkung des Serums.

Das Blutserum von Tieren, die hoch immunisiert wurden, wirkt infolge seines Antitoxingehaltes auch im Organismus anderer Tiere oder des Menschen gegenüber Tetanusinfektionen bzw. gegenüber der Einverleibung von Tetanusgift schützend bzw. auch heilend. Fragen wir uns zunächst nach den Ergebnissen der Tierversuche, welche in ausgedehntestem Maße zur Bestimmung des Schutzwertes angestellt wurden, so steht außer allem Zweifel, daß die Schutzkraft eine sehr beträchtliche ist.

Sobald Serum in wirksamen Mengen vor der Infektion bzw. der Gifteinverleibung gegeben wird, tritt keine Erkrankung auf, weil eben das später in den Körper eindringende Tetanusgift durch entsprechende Mengen des kreisenden Antitoxins unschädlich gemacht wird. Anders aber liegen die Verhältnisse, wenn die Seruminjektion nach der Vergiftung des Körpers erfolgt, wenn also Heilwirkungen durch das Serum entfaltet werden sollen.

Heilwirkung des Serums.

Wir sahen früher, daß das Tetanusgift zu dem empfindlichen Zentralnervensystem stets nur durch die peripheren Nerven, und zwar durch die motorischen Nerven geleitet wird. Wenn man dagegen Antitoxin einspritzt, so geht dieses in das Blut über, bei subkutaner Injektion sehr langsam auf dem Wege durch die Lymphbahnen, bei intravenöser Injektion direkt, und durch das Blut wird erst allmählich eine Durchtränkung der Gewebe mit Antitoxin bewirkt. Eine Aufnahme von Antitoxin in das Zentralnervensystem und ebenso in die peripheren Nerven findet nicht statt. Es kann also nur solches Gift neutralisiert werden, welches noch unresorbiert in den Geweben liegt oder aber im Blute kreist, ohne von den motorischen Endapparaten der Nerven aufgenommen zu sein. Sobald eine tödliche Menge des Toxins bereits in die Nervenbahnen übergegangen ist, wird subkutan oder intravenös einverleibtes Antitoxin den Tod des Tieres nicht mehr verhindern können.

Die zu einer Heilwirkung nötige Antitoxinmenge ist zunächst in hohem Grade abhängig von der Toxindosis, welche einverleibt wurde. Wenn die Dosis letalis minima des Toxins nur wenig überschritten wird, so ist die zur Neutralisierung erforderliche Gegengiftmenge nur allmählich mit der Zeit, die seit der Gifteinverleibung verflossen ist, zu steigern; wenn aber eine sehr hohe Giftdosis gegeben wurde, so genügt schon $^1/_4$ Stunde später die der Giftdosis entsprechende Menge von Antitoxineinheiten nicht mehr zur Neutralisation, sondern es muß etwa das Hundertfache derselben gegeben werden. *Doenitz* zeigte, daß bei schwerer Vergiftung noch 4 Minuten nach der Giftinjektion ein geringer Überschuß des Serums ausreicht, daß aber nach 8 Minuten schon die 6fache, nach 15 Minuten die 12fache, nach 1 Stunde die 24fache Menge der neutralisierenden Antitoxindosis nötig ist. Man hat sich diese Tatsache so zu erklären, daß die Bindung des Giftes durch die Gewebe des tierischen Körpers anfangs eine lockere ist, später aber eine immer festere wird und daß schließlich ein Zeitpunkt eintritt, wo auch durch die größten Antitoxingaben eine Lockerung nicht mehr gelingt. Weil aber eine Sprengung der Verbindung von Gift und Nervenzellen durch große Mengen des Antitoxins überhaupt gelingt, ist das Tetanusserum zweifellos als ein Heilserum anzusehen.

Tetanusserum wird in Deutschland von *v. Behring* (Firma Dr. Siebert & Ziegenbein in Marburg), ferner in den Höchster Farbwerken

und von Merck in Darmstadt, außerdem von Tavel in Bern hergestellt. Es kommt in flüssigem Zustande in den Handel in Fläschchen, die 20 I. E. (Schutzdosis) bzw. 100 I. E. (Heildosis) enthalten. Außerdem wird es in trockenem Zustande in Fläschchen zu 20 I. E. abgegeben für Fälle, in denen es in die Wunden gestreut werden soll. Die trockene Form empfiehlt sich wegen ihrer größeren Haltbarkeit dort, wo das Serum lange Zeit vorrätig gehalten werden soll. Durch Lösung des Trockenantitoxins in 10 *ccm* steriler physiologischer Kochsalzlösung kann man sich jederzeit ein flüssiges Präparat zu Injektionen selbst herstellen.

Schutzimpfung.

Wenn wir nun noch nach den praktischen Leistungen des Tetanusserums fragen und zuerst auf die Schutzimpfungen eingehen, so sind bei Tieren, namentlich bei Pferden, zuerst von *Nocard* umfangreiche Erfahrungen über deren Wirksamkeit gesammelt worden. Die prophylaktische Anwendung des Serums hat sich hier außerordentlich bewährt und ist daher in Frankreich in der tierärztlichen Praxis schnell allgemein eingeführt worden. Sie wird besonders empfohlen zunächst vor chirurgischen Operationen bei Tieren (Kastration) und bei solchen Verletzungen, die, wie beispielsweise tiefergehende Huferkrankungen, erfahrungsgemäß häufig durch Tetanus kompliziert werden.

Beim Menschen wird die Schutzimpfung überall dort ausgezeichnete Dienste leisten, wo es sich um ausgedehnte Verletzungen, namentlich Quetschungen, handelt, welche durch Staub, Erde u. dgl. beschmutzt wurden, oder aber um das Eindringen von Holzsplittern und anderen, möglicherweise mit Tetanuskeimen infizierten Fremdkörpern. In Gegenden, wo erfahrungsgemäß viel Tetanuserkrankungen vorkommen, wird man mit der Indikation zu einer passiven Immunisierung noch weiter gehen müssen. Namentlich sind in Kriegszeiten von einer ausgedehnten Verwendung der Tetanusschutzimpfungen Erfolge zu erhoffen. Während der Expedition nach China haben sich bei den deutschen Truppen, wie *Marx* angibt, durch Anwendung des Serums bei allen Verletzten, welche stark mit Straßenstaub verunreinigte Wunden davongetragen hatten, Tetanuserkrankungen, die sonst in jenem Lande sehr häufig beobachtet werden, völlig vermeiden lassen.

Serumtherapie.

Die therapeutische Verwertung des Tetanusantitoxins ist in der Praxis ebenfalls schon in großem Umfange versucht worden. Die Erfahrungen lauten hier, wie ja auch nach den Ergebnissen der Tierversuche zu erwarten war, weniger günstig. Je längere Zeit zwischen der Infektion und der Serumbehandlung verflossen ist, desto ungünstiger sind die Aussichten. Da die Antitoxininjektion meist erst vorgenommen wird, wenn schon ausgesprochene Krankheitserscheinungen vorliegen, so kommt sie meist zu spät. Zudem ist nicht überall Tetanusserum vorrätig und auch durch diesen Umstand wird die Einleitung der spezifischen Behandlung oft noch hinausgeschoben. Es wird also darauf ankommen, möglichst bald nach Ausbruch der ersten Symptome genügende Mengen des Antitoxins einzuverleiben. Man wird dann zum mindesten erreichen, daß das an der Infektionsstelle neu gebildete Gift unschädlich gemacht wird. Die Art der Injektion ist natürlich auch keineswegs gleichgültig.

v. Behring empfiehlt in erster Linie die subkutane Einverleibung. Dieselbe soll, wenn man die Eintrittspforte der Erreger kennt, so vorgenommen werden, daß das Antitoxin in möglichst innige Berührung

mit dem gebildeten Gift gebracht wird. Wo in der infizierten Wunde Fremdkörper vorhanden sind, ist nach deren Entfernung das umliegende Gewebe mit parenchymatösen Heilseruminjektionen zu behandeln. Vielfach wird das Antitoxin auch intravenös einverleibt, um eine schnellere Aufnahme in die Blutbahn zu sichern. *Jakob* und *Blumenthal* empfehlen die Injektion in den Duralsack nach Lumbalpunktion, *Roux* und *Borrel* haben sogar intracerebrale Injektionen mehrfach ausgeführt.

Am aussichtsvollsten dürfte nach den früher mitgeteilten Angaben über die Fortleitung des Giftes die intraneurale Einverleibung des Serums erscheinen, die sich allerdings nur in Krankenhäusern ausführen läßt und auch bereits in einzelnen Fällen mit Erfolg angewendet wurde. Auch die Bestreuung infizierter Wunden mit trockenem Antitoxin wird empfohlen.

Ein abschließendes Urteil über die Heilwirkungen des Tetanusserums überhaupt und über die Aussichten der verschiedenen Injektionsverfahren im besonderen kann man noch nicht geben, weil die statistischen Angaben nicht zahlreich genug sind und vielfach die Zahl der Antitoxineinheiten nicht berücksichtigen. Die Tierärzte verhalten sich völlig ablehnend. *v. Behring* berechnet die Tetanusmortalität der mit Serum Behandelten auf 40—45%, während sonst 88% der Krankheit erliegen. Wenn wir in diesen Zahlen, wie gesagt, auch keineswegs ein sicheres Bild über die Wirksamkeit der Antitoxinbehandlung erblicken können, so wird man doch bei jedem Tetanusfall nach Möglichkeit die spezifische Therapie einleiten müssen, und zwar möglichst früh und unter Anwendung wiederholter Injektionen. Mehr wie bisher sollte Tetanusserum an allen Orten, namentlich in Krankenhäusern und in Veterinärinstituten vorrätig gehalten werden. Die Ergebnisse der behandelten Fälle sind unter Berücksichtigung aller einschlägigen Fragen (Ort und Zahl der Injektionen, Menge der Antitoxineinheiten, Art der Applikation, Prognose des Falles, Beginn der Serumbehandlung in bezug auf die Zeit der Verletzung usw.) gewissenhaft zu sammeln, dann wird mit der Zeit auch ein maßgebendes Urteil über den Heilwert des Tetanusantitoxins möglich sein.

---

27. VORLESUNG.

Rauschbrand.

Der Rauschbrand, auch Charbon symptomatique, fliegender Brand oder infektiöses Emphysem genannt, ist eine fast über die ganze Erde verbreitete Krankheit einiger Tierarten, welche vorwiegend bei jungen Rindern und Schafen beobachtet wird. Sie wird vielfach mit Milzbrand verwechselt und kommt auch oft gerade an milzbrandverseuchten Orten vor. In früheren Zeiten ist eine derartige Verwechslung wohl noch häufiger vorgekommen als es jetzt geschieht, weil es an den exakten Methoden fehlte, Milzbrand und Rauschbrand voneinander zu unterscheiden. Seitdem wir durch die Untersuchungen von *Bollinger* und *Feser*, welche den Rauschbrand auch klinisch und pathologisch-anatomisch von Milzbrand abgrenzten, eine genaue Beschreibung des Erregers des Rauschbrandes erhalten haben, ist der Tierarzt, welcher die bakteriologischen Methoden beherrscht, in der Lage, durch gefärbte Präparate oder Züchtungsversuche den Nachweis der Rauschbrandbazillen und so eine zuverlässige Diagnose zu erbringen. *Geschichtliches.*

Das wichtigste klinische Kennzeichen der Krankheit stellen die Veränderungen des Unterhautzellgewebes in der Nähe der Eingangspforte und den angrenzenden Muskelpartieen dar. Es kommt zu weichen, teigigen Anschwellungen, die bei Druck ausgesprochen emphysematöses Knistern zeigen. Meist an den Extremitäten beginnend, pflegt sich dieses charakteristische Emphysem über die Bauch- und Rumpfhaut der Tiere auszubreiten. Es besteht hohes Fieber während des Verlaufs der Krankheit, die plötzlich einzusetzen pflegt und meist einen außerordentlich raschen Verlauf nimmt. Wenn sich stärkere lokale Erscheinungen entwickelt haben, führt das Leiden innerhalb von 2—3 Tagen zum Tode der Tiere. *Klinische Kennzeichen.*

Bei der Autopsie findet man die Kadaver der an Rauschbrand verendeten Tiere sehr stark aufgetrieben. Das Unterhautzellgewebe ist in weitem Umfange von einem sulzigen Ödem durchtränkt, das an vielen Stellen schaumig und durch beigemischtes Blut dunkelrot erscheint. Gasblasen, welche einen unangenehmen Geruch verbreiten, lassen die Muskeln wie durchlöchert erscheinen. In den inneren Organen finden sich verhältnismäßig geringe Veränderungen, außer Anämie meist nur Ekchymosen. Die Muskulatur sieht dunkelrotbraun aus. Die Rauschbrandbazillen finden sich in dem Ödem massenhaft, während sie in *Pathologisch-anatomische Befunde.*

den inneren Organen und im Blut meist nur spärlich aufzufinden sind. Das gilt allerdings nur für frische Kadaver, denn nach dem Tode vermehren sich auch vereinzelte, in den Organen befindliche Bazillen und führen unter Gasentwicklung zur Bildung der sogenannten Schaumorgane. An den Stellen, an welchen die Bazillen in Ausstrichpräparaten zu finden sind, können sie auch durch Schnittpräparate in dem von den Gasblasen durchsetzten Gewebe in großen Mengen nachgewiesen werden.

Morphologie und Biologie des Rauschbrandbazillus.

Der Rauschbrandbazillus, Bacillus sarcophysematos bovis, ist ein 4—6 μ langes und 0·6 μ breites Stäbchen, welches sich leicht mit den gewöhnlichen Anilinfarben und nach *Gram* positiv färbt. Der Bazillus ist beweglich und besitzt eine ziemlich große Menge von Geißeln, die peritrich angeordnet sind. Im Tierkörper und in Kulturen lösen sich die Geißeln häufig von dem Bazillus in großen Mengen ab und verbinden sich miteinander zu dicken Zöpfen oder korkzieherartigen Gebilden. Der Rauschbrandbazillus ist ein streng anaërobes Bakterium, das zuerst von *Kitasato* reingezüchtet wurde und beim Wachstum ziemlich viel Gas entwickelt. Dieses Gas ist durch die Beimischung von stinkenden Fettsäuren außerordentlich übelriechend. Die Gelatine wird beim Wachstum, das übrigens wenig Charakteristisches im Strich sowie in den Einzelkolonieen darbietet, verflüssigt. Von einem kugeligen Zentrum gehen Fäden nach allen Richtungen in das umgebende Medium hinein. In Bouillon wachsen die Kulturen derart, daß sie einen Bodensatz bilden und die darüber stehende Flüssigkeit mehr oder weniger klar lassen. Bei Züchtung in Agar in hoher Schicht vermehren sich die Rauschbrandbazillen nur in der Tiefe, indem sie wolkige Trübungen hervorrufen. Die Agaroberflächenkolonieen bieten nichts Besonderes; von einem zentralen Teil geht ein Fadengewirr nach allen Richtungen aus. Auf den künstlichen Nährböden entstehen sehr häufig Involutionsformen. Die endogenen Sporen sind oval und erzeugen, da sie meist an einem Ende des Bazillus sich befinden, Keulenformen. Während die vegetativen Formen der Rauschbrandbazillen verhältnismäßig wenig widerstandsfähig sind, zeichnen sich die Sporen durch außerordentliche Resistenz aus. Getrocknetes sporenhaltiges Material bewahrt nicht nur seine Lebensfähigkeit, sondern auch seine Infektiosität und volle Virulenz jahrelang.

Über die Giftbildung der Rauschbrandbazillen lauten die Angaben noch nicht ganz übereinstimmend. Es ist zwar ein lösliches Gift von verschiedenen Autoren in den Kulturen der Rauschbrandbazillen nachgewiesen, aber dic Menge dieses Toxins ist keine sehr reichliche. Andere Autoren hatten in dieser Beziehung völllg negative Resultate.

Tierpathogenität.

Bezüglich der Tierpathogenität ist zu bemerken, daß Rinder, Schafe und Ziegen spontan erkranken können, während Pferde, Esel, Hunde, Schweine, Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten, Enten, Hühner, Tauben gegen die Spontaninfektion refraktär sind. Bei Meerschweinchen sowie bei einigen der größeren Tierarten ist eine experimentelle Infektion möglich, wenn größere Mengen von Rauschbrand-Material in eine Hauttasche eingeführt werden. Aber selbst dann gelingt es keineswegs immer mit Sicherheit, die gegen spontane Infektion refraktären Tiere tödlich zu infizieren. Gänzlich unempfänglich scheint der Mensch zu sein. Beim Meerschweinchen, bei welchem die tödliche Infektion gelungen ist, findet man bei der Sektion ganz ähnliche Verän-

derungen, wie sie beim Rinde oben beschrieben sind. Genauere Untersuchungen zeigen, daß die Bazillen hauptsächlich in den Lymphspalten wuchern. Die Frage, ob der sogenannte Geburtsrauschbrand, welcher bei einigen größeren Tieren, z. B. Rindern, vorkommt, eine reine Infektion mit Rauschbrandbazillen ist oder aber eine kombinierte Infektion von Rauschbrand-, Ödembazillen und Eitererregern, darüber gehen die Ansichten noch auseinander.

Epidemiologie und Prophylaxe.

Der Rauschbrand ist vorwiegend eine Krankheit derjenigen Tiere, welche die Weide begehen. Der Infektionsstoff dringt bei Verletzungen meistens mit Erdpartikelchen in Wunden ein, denn die Sporen des Rauschbrandbazillus scheinen überall in den oberflächlichen Bodenschichten weit verbreitet zu sein. Der Rauschbrand verhält sich also in dieser Beziehung ähnlich wie der Milzbrand des weidenden Viehs. Ein wesentlicher epidemiologischer Unterschied beider Krankheiten besteht aber darin, daß die Rauschbrandsporen nicht vom Digestionstractus aus infektiös wirken. Es gibt keinen Fütterungsrauschbrand. Hierauf ist es wohl zurückzuführen, daß eigentliche Rauschbrandepizootieen, wie wir seuchenhaftes Vorkommen des Milzbrandes beobachten, nicht vorkommen. Der Rauschbrand tritt enzootisch sowie sporadisch auf, und zwar ähnlich wie der Milzbrand an gewissen, einmal befallenen Örtlichkeiten, in welchen eben das Infektionsmaterial, begünstigt durch besondere Umstände, weit verbreitet ist, gehäuft.

Die Prophylaxe gegen eine verhältnismäßig selten vorkommende Krankheit, die zudem durch einen weit in den oberflächlichen Bodenschichten verbreiteten Infektionserreger hervorgerufen wird, kann, ganz analog wie beim Milzbrand, wesentlich nur in der Vernichtung der infektiösen Kadaver und Schutzimpfung bestehen.

Immunität und Schutzimpfung.

Wie die Untersuchungen von *Pasteur*, seinen Schülern *Arloing* und *Courmont* sowie die Arbeiten von *Kitt* gezeigt haben, gelingt es, mit abgeschwächtem Infektionsmaterial Tiere gegen die spontane oder künstliche Infektion mit virulentem Rauschbrand zu immunisieren. Die Abschwächung des vollvirulenten Infektionsstoffes wird durch mehrstündige Erhitzung sporenhaltigen Fleischsaftes auf 100—140° C erzielt. Auf diese Art wird Vaccin I erhalten. Vaccin II stellt einen gleichen Fleischsaft dar, der auf 85—90° C erhitzt ist. Der Fleischsaft wird nach der Erhitzung getrocknet und kann lange aufbewahrt werden. Vor Ausführung der Immunisierung wird das trockene Pulver in Flüssigkeit aufgelöst und den Tieren in kleiner Menge subkutan injiziert. Wenn auch kein Zweifel darüber bestehen kann, daß auf diese Weise sich eine gegen die natürliche Infektion ausreichende Immunität erzielen läßt, so wird von den Gegnern der Rauschbrand-Schutzimpfung hervorgehoben, daß die Impfverluste oft recht erhebliche sein können, und daß die Immunität nicht immer eine komplette ist. Das sind allerdings Vorwürfe, die sehr vielen Schutzimpfungsverfahren in der Tiermedizin gemacht werden. Es wird in den einzelnen Fällen, wo die Schutzimpfung herangezogen werden soll, von Fall zu Fall zu beurteilen sein, ob sich das Verfahren bezahlt macht. In Nordamerika hat man in vielen viehreichen Distrikten, in welchen die Verluste an Rauschbrand sehr große waren, viele Millionen von Rindern nach dieser Methode oder Modifikationen derselben, die mit Reinkulturen arbeiten, immunisiert. Die Berichte lauten außerordentlich günstig und die Impfungen werden fortgesetzt.

Da es anscheinend gelungen ist, durch Immunisierung von Tieren mit Rauschbrand nach dem bekannten Schema der steigenden Dosen ein wirksames Rauschbrandserum zu erzielen, so ist eine kombinierte Schutzimpfung gegen Rauschbrand mit Hilfe dieses Serums und gleichzeitiger Einverleibung des vollvirulenten oder abgeschwächten Infektionsstoffes vorgeschlagen worden. Die Zukunft muß zeigen, inwieweit diese Methode die früheren Verfahren an Sicherheit und Billigkeit übertrifft.

Malignes Ödem.

Wesen der Krankheit. Das maligne Ödem, welches gelegentlich bei Menschen und Tieren beobachtet wird, ist, wie durch die Untersuchungen von *Koch* und *Gaffky* nachgewiesen wurde, vorwiegend eine Wundinfektionskrankheit, und in der vorantiseptischen Zeit sicher häufiger vorgekommen, als man heutzutage nachweisen kann. Besonders häufig scheint die Infektion durch Injektion nicht steriler Flüssigkeiten veranlaßt worden zu sein. Seit der Einführung der Antisepsis und seitdem wir Mittel besitzen, um alle Flüssigkeiten, die subkutan bei Menschen oder Tieren injiziert werden, durch Zusatz von Antisepticis steril zu erhalten, ist malignes Ödem recht selten geworden. Der 1878 von *Pasteur* entdeckte Erreger, der Bazillus des malignen Ödems, bietet aber auch jetzt noch nicht unerhebliches Interesse dar, weil eben die Krankheit nur durch seinen Nachweis mit Sicherheit erkannt werden kann. Der Arzt muß deshalb die Lebenseigenschaften dieses auch für die Geschichte der Bakteriologie bedeutungsvollen Krankheitserregers kennen.

Die Symptome des malignen Ödems bestehen in Fieber und einer eigenartigen Schwellung des Subkutangewebes, die sich bis auf die Muskeln fortsetzen kann. Im Gegensatz zum Rauschbrand pflegen Knistern und stärkere Gasentwicklung zu fehlen. Da, wo bei bakteriologisch sicher festgestelltem malignem Ödem stärkere Gasentwicklung statthat, muß man stets daran denken, ob nicht andere Gas bildende, an sich nicht pathogene Bakterien mit eingedrungen sind. Namentlich ante mortem findet sich sehr häufig eine geringe Gasentwicklung in der Subcutis, und bei den Leichen unter derartigen Symptomen Gestorbener sind auch die inneren Organe häufig gashaltig. Die neueren Untersuchungen haben gezeigt, daß die Ursache der Gasentwicklung verschiedene, dem Rauschbrandbazillus ähnliche Mikroorganismen sind.

Morphologie und Biologie des Erregers. Der Bazillus des malignen Ödems ist ein Stäbchen ungefähr von der Länge des Milzbrandbazillus, aber erheblich schmäler als dieser. Es färbt sich mit den gewöhnlichen Anilinfarben und nach *Gram*. Trotz zahlreicher Geißeln ist die Beweglichkeit nur eine geringe. Der Bazillus neigt zur Fadenbildung, vor allen Dingen in Kulturen. Die Scheinfäden sind oft sehr lang. Das Wachstum des Ödembazillus ist ein anaërobes. In den tiefen Schichten der Gelatine, die verflüssigt wird, entstehen Kolonieen von eigenartiger Form, die häufig direkt kugelartig ist. In Agar kommt bei Stichkulturen eine wolkige Trübung zu Seiten des Impfstichs zustande. In Bouillon ist das Wachstum ähnlich dem in Gelatine. In allen Nährböden werden stinkende Gase gebildet.

Der Bazillus bildet sehr widerstandsfähige Sporen. Diese sind es, die seine Haltbarkeit in faulenden Flüssigkeiten und namentlich in den oberen Bodenschichten bedingen, denn der Ödembazillus ist ein weit verbreiteter Bewohner der oberen Bodenschichten in ganz ähnlicher Weise wie der Rauschbrand- und Milzbrandbazillus.

Bei Verimpfung von Gartenerde auf die verschiedenen Laboratoriumstiere findet man neben dem Ödembazillus noch ähnliche Bakterien, die an sich nicht pathogen sind, sich aber zusammen mit dem Rauschbrandbazillus oder dem Bazillus des malignen Ödems im Tierkörper vermehren können. Züchtungsversuche zeigen, daß derartige Bazillen in Gartenerde und faulenden Flüssigkeiten ziemlich weit verbreitet sind.

Diagnose. Für die Differentialdiagnose der Krankheit beim Menschen kommen eigentlich nur noch schwere septische Phlegmonen in Frage. Züchtungsversuche, unter Umständen schon ein hängender Tropfen (Beweglichkeitsprüfung) werden mit Leichtigkeit die Differentialdiagnose auf bakteriologischem Wege ermöglichen. Bei Tieren kommt für die Differentialdiagnose vor allem der Rauschbrand in Frage. Vielfach wird es sich um Mischinfektion handeln. Das maligne Ödem wird als spontane Krankheit bei Tieren allerdings selten beobachtet. Es kommt ebenso wie beim Menschen hauptsächlich nach Injektion von Materialien vor, in denen die Bazillen in größerer Menge enthalten sind (tierische Flüssigkeiten, Serum, Blut, verunreinigte Lösungen von Arzneimitteln usw.).

Prophylaxe. Die Prophylaxe des malignen Ödems besteht vor allen Dingen darin, zu verhüten, daß Flüssigkeiten, in denen der Ödembazillus gewuchert ist, zur Injektion benutzt werden. Da die Sporen des Ödembazillus auch im Zimmerstaub gelegentlich vorkommen, so ist es ja leicht verständlich, wie in Flüssigkeiten, die Eiweiß und kein Antisepticum enthalten, gelegentlich eine Vermehrung der mit Staubpartikelchen hineingefallenen Sporen stattfinden kann.

---

28. VORLESUNG.

Influenza.

Einleitung. Unter dem Begriff der Influenza werden im ärztlichen Sprachgebrauch viele Affektionen zusammengefaßt, die ätiologisch nicht zu der als spezifische Infektionskrankheit anzusehenden Influenza gehören. Gerade bei dieser Krankheit kann die klinische Diagnose außerordentliche Schwierigkeiten bereiten, denn es gibt verschiedene akute Erkrankungen der Respirationswege, hervorgerufen durch Pneumokokken und Streptokokken, welche im klinischen Bilde die größte Ähnlichkeit mit der Influenza aufweisen können. Solche Erkrankungen interessieren uns hier nicht. Auch die sporadischen Grippefälle sollen, weil bei ihnen die Influenzabazillen nicht gefunden werden, unberücksichtigt bleiben. Im folgenden wird vielmehr nur von der durch die *Pfeiffer*schen Influenzabazillen verursachten epidemischen Grippe die Rede sein.

Geschichtliches. Es hat unter diesen Umständen verhältnismäßig geringen Wert, geschichtliche Studien über das Vorkommen der Influenza in früheren Jahrhunderten und im Altertum anzustellen. Sicher ist, daß die Influenza ebensowenig wie die anderen Infektionskrankheiten heute oder früher autochthon entstanden ist, aber die Abgrenzung der Epidemieen von anderen Seuchen allein auf Beschreibungen hin dürfte heutzutage außerordentlich schwierig sein. Die Aufzeichnungen aus dem 18. und 19. Jahrhundert enthalten allerdings Mitteilungen über die klinischen Erscheinungen der Krankheit, wie sie bei verschiedenen Pandemieen so präzise beobachtet sind, daß man daraufhin die einzelnen großen Seuchenzüge der Influenza während der letzten Jahrhunderte wohl verfolgen kann. Bei allen diesen Pandemieen, welche den ganzen Erdkreis innerhalb kurzer Zeit umzogen haben, wird von den Schriftstellern das plötzliche Befallenwerden der Kranken in voller Gesundheit und die außerordentlich rasche Verbreitung der Seuche von Ort zu Ort, oft über weite Strecken in einem Lande hin, hervorgehoben. Die wichtigste der großen Epidemieen des 19. Jahrhunderts ist diejenige, welche im Jahre 1889 begann und sich in Deutschland bis 1893 gehalten hat; bei dieser wurde der Erreger der epidemischen Influenza in Form des Influenzabazillus von *Richard Pfeiffer* 1892 entdeckt. Innerhalb einiger Wochen wurde die Seuche Ende 1889 in ganz Deutschland von Osten nach dem Westen in fast jede Stadt und jedes Dorf verschleppt. Von Deutschland hat sie sich nach Frankreich, Italien, England und dem übrigen Europa verbreitet.

Klinische Symptome.

Was die klinischen Symptome der Influenza betrifft, so ist der Beginn meist ein akuter. Häufig eingeleitet von einem Schüttelfrost, setzt ein ziemlich hohes Fieber ein, verbunden mit Abgeschlagenheit, Kopf- und namentlich Rückenschmerzen. Schon sehr bald nach dem Beginn des Fiebers oder schon vorher zeigen sich katarrhalische Erscheinungen der Schleimhäute des Respirationstraktus. Es besteht meist Schnupfen, Conjunctivitis, Laryngitis, und bald gesellt sich eine Bronchitis hinzu. Es wird reichlicher Auswurf entleert, der anfangs zäh und schleimig, später eitrig ist. In vielen Fällen schließt sich an die Bronchitis eine Pneumonie an, die hauptsächlich bei Herzkranken, schwächlichen Personen und Phthisikern zur Todesursache wird. Das Charakteristische dieser Influenzapneumonie ist das Auftreten von einzelnen Herden, welche sich häufig auch perkussorisch und auskultatorisch voneinander abgrenzen lassen. Das Sputum pflegt anfangs glasig-schleimig, später rein eitrig zu sein. Die Pneumonie ist häufig kompliziert durch Pleuritis, Lungenabszesse und Lungengangrän, in vielen Fällen geht sie in Verkäsung über. Als Komplikationen werden Erkrankungen des Mittelohres und von da aus Meningitis, sowie Endokarditis und Perikarditis beschrieben. Neben den Erscheinungen des Respirationstractus stehen nervöse Störungen im Vordergrunde des klinischen Bildes, die wohl als der Ausdruck einer starken Giftwirkung der Influenzaerreger aufzufassen sind. Bei Phthisikern geht die akute Form der Influenza häufig in die chronische über, indem die Infiltrationen der Lunge, ausgehend von den tuberkulösen Herden, sich immer weiter ausdehnen.

Obduktionsbefunde.

Zur Skizzierung des Obduktionsbefundes der Influenza sei hervorgehoben, daß die Hauptveränderungen bei den Influenzaleichen in dem Respirationstractus nachgewiesen werden. Es finden sich starke Hyperämie der Schleimhäute, der Luftwege und in der Lunge bronchopneumonische Herde bzw. lobuläre Pneumonieen. Die Lunge ist auf der Höhe der Krankheit stark infiltriert und bietet dabei ein buntscheckiges Gesamtaussehen auf der Schnittfläche dar. Das die infiltrierten Partieen umgebende submuköse Gewebe ist stark hyperämisch. Die Infiltrate können an vielen Stellen von kleinen Abszessen durchsetzt sein, die mit den Bronchien in Verbindung stehen; auch die Bronchien selbst sind häufig ganz von Eiter erfüllt. Auf Schnitten sieht man neben einer starken Desquamation der Epithelien vorwiegend eine Infiltration mit Eiterzellen in der Gegend der bronchopneumonischen Herde. In diesen Schnitten lassen sich die Erreger, die Influenzabazillen, teils zwischen den Epithelzellen, teils im Innern der Bronchien und in dem die kleinen und kleinsten Bronchien umgebenden Gewebe liegend, nachweisen.

Influenzabazillus. Morphologie und Färbung.

Der Influenzabazillus ist ein an den Ecken abgerundetes Stäbchen, welches mit zu den kleinsten Mikroorganismen gehört, welche wir kennen. Seine Größe schwankt zwischen 1 und 2 μ. In Reinkulturen liegen die Bazillen häufig zu zweien angeordnet, so daß für den Ungeübten Diplokokken vorgetäuscht werden können. Sie sind der *Gram*schen Färbung nicht zugänglich, sie sind unbeweglich und bilden keine Sporen. Auf dem gewöhnlichen Agar und überhaupt auf den gewöhnlichen, im Laboratorium gebräuchlichen Nährböden erfolgt kein Wachstum. Die Influenzabazillen vermehren sich vielmehr nur in Kulturmedien, welche Hämoglobin enthalten. Aus diesem Grunde wird zur Züchtung

der Influenzaerreger in erster Linie Blutagar benutzt, den man sich aus frischem Tauben-, Kaninchen- oder Menschenblut herstellt. Man verfährt dabei so, daß man nach sorgfältiger Sterilisierung der Haut mit Alkohol und Sublimat aus der Flügelvene der Taube oder der Ohrvene eines Kaninchens Blut austreten läßt. Nachdem man die ersten Tropfen hat wegfließen lassen, fängt man die folgenden vorsichtig mit einer Platinöse auf, überträgt sie auf die Oberfläche von in Röhrchen schräg erstarrten Agarflächen oder Agarplatten (mittlerer Alkaleszenz) und breitet das Blut in dünner Schicht auf der Oberfläche dieser Nährböden aus. Die Röhrchen kommen dann auf 24 Stunden bei 37° C in den Brutschrank, um ihre Sterilität zu kontrollieren. Auf diesem Blutagar wachsen die Influenzabazillen bei 37° C in Form von feinsten Kolonieen, welche selten zusammenfließen, meist als isolierte feinste Tautröpfchen sich bis zu einer nur geringen Größe entwickeln. Zum Wachstum ist die Gegenwart von Sauerstoff erforderlich und Temperaturen, die zwischen 26° und 42° C liegen. Statt das Blut auf der Oberfläche des Agars auszustreichen, kann man es, um einen für Influenzabazillen geeigneten Nährboden zu erhalten, auch mit dem Agar vermischen. Als gutes Ersatzmittel für das Blut ist mit Erfolg Hämoglobin, das ja kristallinisch rein gewonnen werden kann, herangezogen worden.

Resistenz. Die Influenzabazillen sind außerordentlich labile Gebilde. Durch Austrocknung werden sie in kürzester Zeit abgetötet, ebenso durch Erwärmen auf Temperaturen, die über 56° C liegen. Da sie keine Sporen haben, sind sie auch in feuchtem Zustande, z. B. in Kulturen, nur sehr wenig haltbar. Es ist notwendig, die Kulturen in Zwischenräumen von höchstens 8—10 Tagen überzuimpfen. Bei niederen Temperaturen sterben die Influenzabazillen in den Kulturen noch rascher ab, als bei Aufbewahrung im Brutschrank von 37° C.

Tierpathogenität. Die Influenza ist eine ausgesprochene Menschenkrankheit, die bei Tieren nicht vorkommt. Dementsprechend ist es auch noch nicht gelungen, durch Einverleibung kleiner Mengen der Infektionserreger auf irgend eine Weise bei unseren Versuchstieren eine wirkliche Infektion mit Influenzabazillen zu erzielen. Auch beim Affen kommt es selbst nach Injektion größerer Dosen von Influenzabazillen in den Respirationstractus oder in die Lunge nicht zu einer eigentlichen Vermehrung der eingebrachten Influenzastäbchen. Dieselben gehen vielmehr auch bei diesem Tier zugrunde und wirken wesentlich nur durch ihre dabei freiwerdenden intracellulären Giftstoffe. Unter Kollaps, Cyanose, Dyspnoe gehen die Tiere unter Umständen ein. Nach Einverleibung von großen Mengen von Kultur gelingt es allerdings, auch Kaninchen und Meerschweinchen durch intravenöse oder intraperitoneale Einverleibung zu töten. Die Influenzabazillen können sich, wenn sie in so großer Menge eingeführt werden, in geringem Umfange an der Injektionsstelle vermehren und führen durch die auch hier infolge Zugrundegehens der Bakterien freiwerdenden Giftstoffe den Tod herbei. Besonders nach Injektion der abgetöteten oder lebenden Influenzakultur in die Gehirnsubstanz stellt sich rasch eine tödlich verlaufende Vergiftung ein. Großen Wert haben allerdings derartige Versuche, bei denen das Gehirn direkt schwer geschädigt wird, nicht, weil die Versuchsanordnung eine sehr rohe ist.

Beim influenzakranken Menschen finden sich die Influenzabazillen auf der Schleimhaut und in den Sekreten des Respirationstractus. Sie sind in großer Menge auf und zwischen dem Epithel der erkrankten Nasen-, Rachen- und Kehlkopfschleimhaut, der Bronchien und Bronchiolen nachweisbar und dringen auch in das Lungengewebe, da, wo sich Infiltrationsherde befinden, ein. In dem Lungen- und Rachenauswurf sowie im Nasensekret finden sie sich meist in großer Menge. Zu Anfang der Krankheit sind sie in den Schleim gebettet; sobald das Sputum aber eitrig wird, sind sie auch innerhalb der Eiterzellen vorhanden. Die Angabe, daß die Influenzabazillen im Blut und in den Gehirnhäuten vorkommen sollen, ist mit einer gewissen Vorsicht aufzunehmen. Es mag zwar hin und wieder bei tödlich verlaufenden Fällen, namentlich in den letzten Krankheitsstadien eine Verschleppung der Influenzabazillen in die inneren Organe und das Gehirn auf dem Blutwege stattfinden, aber im allgemeinen müssen wir daran festhalten, daß die Influenzabazillen Epithelinfektionserreger sind. Ihre Ansiedlungsstätte ist das Epithel und das darunter liegende lockere Bindegewebe der Respirationswege, von dem sie in der Regel nicht in andere Organe weiter verbreitet werden. Deshalb ist auch die Angabe, es fänden sich bei Influenzameningitis in der Meningealflüssigkeit die kleinen *Pfeiffer*schen Stäbchen, mit einer gewissen Reserve zu verwerten. Es bedarf jedenfalls noch der Bestätigung dieser Befunde, ehe man daraus verallgemeinernde Schlüsse ziehen kann. Das gleiche gilt für den angeblichen Nachweis von Influenzabazillen im Blut. Im Digestionstractus sind sie bisher noch nie nachgewiesen worden, und die Veränderungen, welche bei manchen Influenzakranken auf der Schleimhaut des Darmes gefunden werden, sind entweder auf Mischinfektion mit anderen Bakterien oder auf toxische Effekte der Influenzabazillen zurückzuführen. Besondere Bedeutung beansprucht das Vorkommen von Influenzabazillen in dem Inhalte der Kavernen bei Phthisikern. Nach dem Überstehen eines akuten Influenzaanfalles können sich in dem Kaverneninhalt die Influenzabazillen monate-, ja jahrelang halten.

Fundorte des Bazillus beim kranken Menschen.

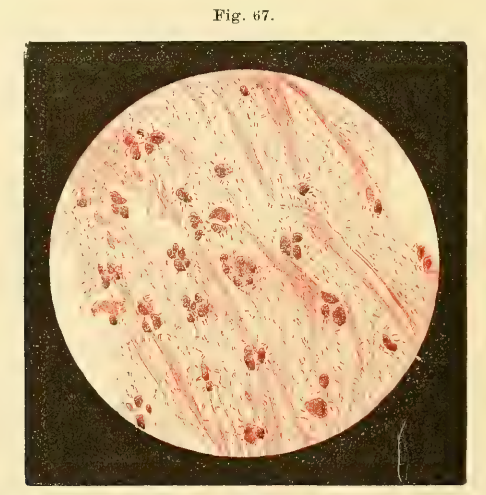
Die Diagnose der Influenza muß sich in erster Linie auf den Nachweis der Influenzastäbchen stützen. Als Untersuchungsmaterial kommt der Schleim des Rachenraumes, Nasensekret und vor allen Dingen das Lungensputum in Betracht. Um das von den eigentlichen Krankheitsherden stammende Sputum von Beimengungen aus der Mund- und Rachenhöhle zu befreien, ist es notwendig, dasselbe zu waschen. Man nimmt kleine Flocken des Schleimes oder Eiters und spült sie in mehrmals gewechseltem sterilisierten Wasser ab. Es werden dann mikroskopische Deckglaspräparate von diesem gewaschenen Sputumkern angefertigt, die mit stark verdünnter *Ziehl*scher Lösung gefärbt werden (Fig. 67). Zur Kontrolle werden aus demselben Material hergestellte Präparate der *Gram*schen Methode unterworfen. Es ist häufig schon möglich, aus dem mikroskopischen Präparat, wenn es das charakteristische Bild bietet, die Diagnose Influenza zu stellen, namentlich dann, wenn man sicher ist, reinen Lungenauswurf vor sich zu haben. Allerdings muß man immer im Auge behalten, daß in der Mundhöhle, besonders in Pfröpfen der Tonsillen oder in dem Inhalte kariöser Zähne und in anderen faulenden Massen sich kleinste Stäbchen entwickeln können, welche große Ähnlichkeit mit den Influenzabazillen haben. Des-

Diagnose.

halb sollte, wo irgend möglich, die Diagnose Influenza nicht nur durch das mikroskopische Präparat, sondern auch durch Züchtungsversuche erbracht werden. Zweckmäßig ist es, das Sputum vor der Aussaat durch Verreiben in steriler Nährbouillon zu verdünnen und von dieser Aufschwemmung Kulturen auf Blutagar und zur Kontrolle auf gewöhnlichem Agar anzulegen. Man hat dann gleich ein differentialdiagnostisches Mittel in der Hand; denn die influenzaähnlichen Stäbchen wachsen auch auf gewöhnlichem Agar, während die echten Influenzabazillen nur auf Blutagar gedeihen. Verdünnt man das Sputum nicht vor der Aussaat in Bouillon, so findet man bei Beschickung der Agarröhrchen mit Eiter häufig auch hier ein Wachstum, weil die Influenzabazillen in dem mitausgestrichenen Eiter genügende Mengen von Hämoglobin zur Vermehrung finden.

Epidemiologie. Nach dem Mitgeteilten kann es kaum zweifelhaft sein, daß die epidemische Influenza, welche durch die *Pfeiffer*schen Influenzabazillen

Fig. 67.



Influenzabazillen im Ausstrichpräparat von Lungensputum. Fuchsinfärbung.

hervorgerufen wird, vom Influenzakranken aus dadurch übertragen wird, daß infektiöses Sekret aus den Luftwegen in den Nasenrachenraum oder die Bronchien von gesunden Menschen gelangt. Die Übertragung kann einmal erfolgen durch direkten Kontakt, z. B. durch Küssen oder durch infizierte Hände, Benutzung gemeinsamen Eß- und Trinkgeschirrs, welches nicht genügend desinfiziert ist, oder endlich auf dem Wege der *Flügge*schen Tröpfcheninfektion, denn bei dem stark hustenden Influenzakranken kommt es zu einer intensiven Zerstäubung des infektiösen Sekretes. Besondere Bedeutung in der Influenza-Epidemiologie beanspruchen die Phthisiker, in deren Kavernen sich Influenzabazillen angesiedelt haben. Diese gewissermaßen latenten Fälle bieten die größte Gefahr für die Verbreitung der Seuche und können zu einer dauernden Infektionsquelle für viele Menschen werden. Neben schweren, tödlichen Erkrankungen kommen auch leichte Influenzaattacken vor, und gerade diese spielen in der Epidemiologie eine große Rolle.

Eine zielbewußte Influenzaprophylaxe durchzuführen wird schwierig sein. Zwar läßt sich durch Isolierung der Kranken in Hospitälern oder in der Familie, so weit die Patienten an das Bett gebunden sind, eine Unschädlichmachung der Sekrete während der Krankheit ermöglichen. Aber gerade das Vorkommen von Influenzabazillen bei der chronischen Lungentuberkulose zeigt, wie unzureichend hier die Methoden der Isolierung usw. sind, welche sich bei der Bekämpfung exotischer Infektionskrankheiten bewährt haben. Die staatliche Vorbeugung der Influenza wird wegen der großen Ansteckungsfähigkeit und raschen Verbreitung der Seuche nicht allzuviel leisten, sobald erst einmal einige Fälle vorgekommen sind. Eine große Rolle in der Prophylaxe spielt jedenfalls die persönliche Vorsicht, indem der Einzelne in Influenzazeiten sich einerseits möglichst von Kranken fernzuhalten hat und andrerseits alles vermeidet, was seinen Körper schädigen oder schwächen und so für die Infektion empfänglicher machen könnte. *Prophylaxe.*

Wenn es auch wohl keinem Zweifel unterliegt, daß das Überstehen von Influenza bei den meisten Menschen einen Schutz von mehr oder weniger langer Dauer hinterläßt, so ist es andrerseits bisher noch nicht gelungen, experimentelle Nachweise dafür zu erbringen, daß es sich um das Zustandekommen einer lang dauernden, wahren Immunität handelt. Es kommt nicht selten vor, daß während ein und derselben Epidemie dasselbe Individuum mehrmals an Influenza erkrankt. Es ist bisher vergeblich versucht worden, Tiere aktiv gegen das in den Leibern der Influenzabazillen enthaltene Gift zu immunisieren, und auch die Versuche, auf dem Wege der Serumtherapie eine Heilung der Infektion herbeizuführen, sind bis jetzt vollkommen negativ ausgefallen. Es treten zwar im Serum von lange mit Influenzabazillen vorbehandelten Tieren Agglutinine auf, aber eigentliche Schutz- und Heilstoffe sind bis jetzt noch nicht einwandfrei nachgewiesen. *Immunität.*

---

29. VORLESUNG.

Lepra.

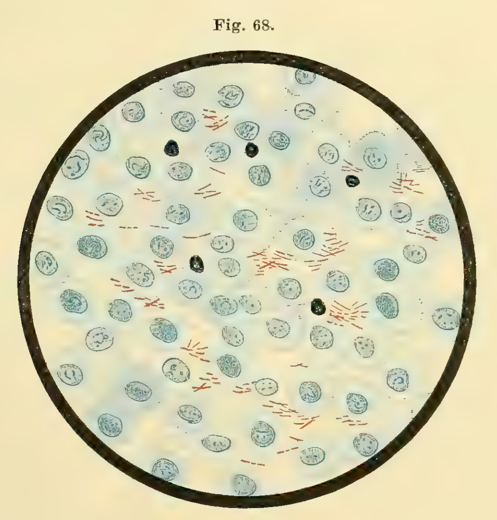
Geschichtliches. Der Aussatz ist bereits in der Bibel beschrieben. Schon in diesen weit zurückliegenden Zeiten scheint man die Lepra als ansteckende Krankheit erkannt zu haben, denn in den schriftlichen Überlieferungen des Altertums ist verschiedentlich davon die Rede, daß man den Aussätzigen meiden soll. Die Leprösen wurden in besonderen Stadtvierteln oder an einsam gelegenen Plätzen abgesondert, offenbar, weil man die Übertragung der Krankheit auf Gesunde verhindern wollte. Im Mittelalter, wohl nicht zum mindesten infolge der Kreuzzüge, kam es zu einer epidemischen Ausbreitung des Aussatzes in Europa. Die Zahl der Leprösen war so groß, daß es notwendig wurde, besondere Anstalten, die Aussatzhäuser oder Leprosorien, für sie zu gründen. Der Orden vom heil. Georg und die Deutschritter nahmen sich pflicht- und berufsmäßig der Pflege der Aussätzigen an. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir die Grundlage des heutigen Krankenhauswesens in der Gründung der Aussatzhospitäler sehen. Der Erfolg dieser Bestrebungen, die im vorigen Jahrhundert in zielbewußter Weise in Norwegen durch die Gründung zahlreicher Leprosorien wieder aufgenommen sind, hat sich in einer Verminderung des Aussatzes gegen Ende des Mittelalters und zu Beginn der Neuzeit kenntlich gemacht. Am Anfang des vorigen Jahrhunderts, noch mehr aber seit der Mitte desselben, konnte schon behauptet werden, daß eine epidemische Verbreitung des Aussatzes in Europa nicht mehr besteht.

Ausbreitung. Lepra ist zwar in verschiedenen Ländern, so in Spanien, Italien, Griechenland, der Türkei, Rußland, Finnland, Schweden, Norwegen und auf Island noch vorhanden, in den letzten Ländern am meisten, aber die Zahl der Kranken ist doch keine sehr große. Auch in Deutschland gibt es in den östlichen Provinzen infolge von Einschleppung aus Rußland noch sporadische Leprafälle. Durch die Fürsorge der preußischen Regierung sind aber sämtliche Aussätzige, ungefähr 30 an der Zahl, in einem in der Nähe von Memel gelegenen Aussatzheim, dessen Errichtung vor allen Dingen der Initiative von *M. Kirchner* zu verdanken ist, untergebracht. Zahlreiche Lepröse gibt es noch auf vielen Inseln der Südsee, namentlich in Hawai, ferner in Indien, Ägypten, Südafrika und Südamerika, China, Japan, aber überall ist man bestrebt, soweit dies unter den Verhältnissen der einzelnen Länder möglich ist, die Krankheit mit Hilfe zielbewußter prophylaktischer Bestrebungen zu dezimieren.

Der Leprabazillus. Morphologie und Biologie.

Als Erreger der Lepra ist der von *Armauer Hansen* entdeckte und von ihm und *Neisser* näher studierte Leprabazillus zu betrachten. Die Leprabazillen finden sich im leprös erkrankten Gewebe hauptsächlich in den sogen. „Leprazellen", welche sie ganz erfüllen können. *Virchow* war der erste, welcher auf das konstante Vorkommen dieser sehr großen rundlichen Zellen in den Lepraknoten, den sogen. Lepromen, aufmerksam machte. Von *Armauer Hansen* sowie *Boëck* und *Danielson* wurden diese großen Zellen als Globi oder Kugeln bezeichnet. Bei Betrachtung von Zupfpräparaten, die aus Lepraknoten hergestellt sind, kann man die Leprabazillen im Innern dieser Zellen als ziemlich stark lichtbrechende unbewegliche Stäbchen sehen. Die von Bazillen vollgestopften Zellen haben häufig eine leichtbräunliche Färbung und zeigen im Innern Lücken, die als Vakuolen bezeichnet sind. Die Annahme von *Unna*, daß die Leprabazillen sich hauptsächlich in den

Fig. 68.



Schnitt durch die Leber eines Leprösen.

Lymphspalten und Hohlräumen des Gewebes ausbreiten, läßt sich auf Grund dieser Beobachtungen, die vielfach bestätigt sind, heutzutage kaum mehr aufrecht erhalten. Setzt man zu Zupfpräparaten Mittel hinzu, welche, wie z. B. Ätzkali, die Zellmembran zerstören, so werden nach Auflösung der Membran der Leprazellen Bazillen frei, liegen aber trotzdem noch in Haufen zusammen. Morphologisch haben sie eine große Änlichkeit mit den Tuberkelbazillen, denen sie im Bakteriensystem sehr nahe stehen, sie sind aber meistens etwas gedrungener in ihren Dimensionen. Sehr charakteristisch für Leprabakterien in Schnittpräparaten und Deckglasausstrichen ist die Zusammenlagerung der Stäbchen in Haufen. Die Leprabazillen sind ebenso wie die Erreger der Tuberkulose unbeweglich, und gehören wie diese zur Gruppe der sogenannten säurefesten Bakterien. Sie sind allerdings weniger resistent gegen Säuren als die Tuberkelbazillen und entfärben sich leichter bei Anwendung von Säuren und Alkohol; andrerseits sind sie mit gewöhnlicher Fuchsinlösung leichter färbbar als die Tuberkelbazillen. Bei Anwendung der *Gram*schen Färbung erscheinen sie dunkelblau.

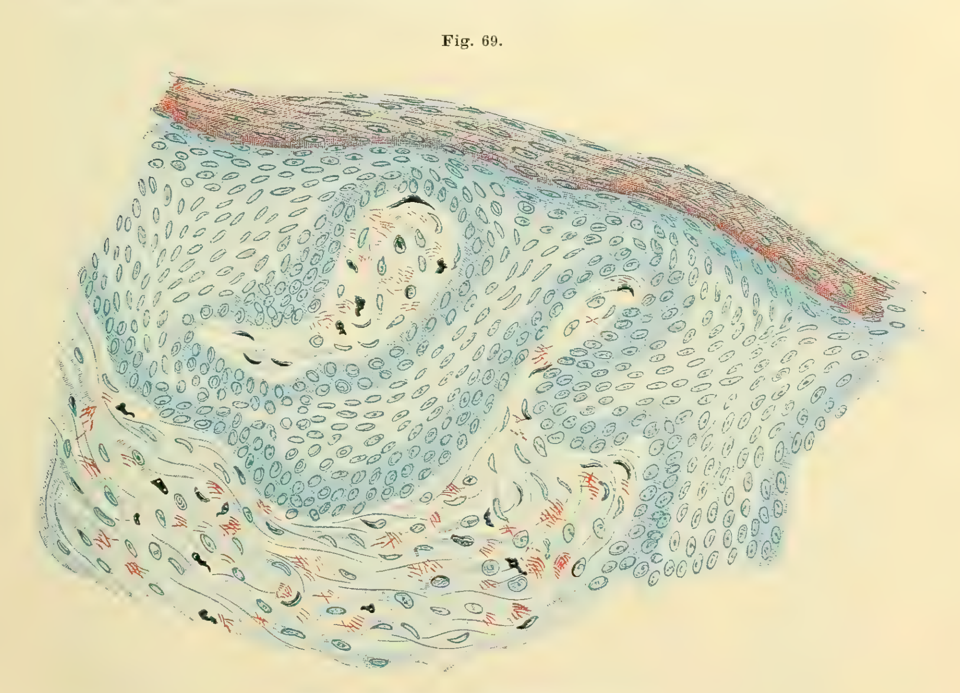
Eine Züchtung der Leprabazillen ist bis jetzt nicht gelungen. Zwar haben verschiedene Forscher behauptet, die Erreger des Aussatzes auf Nährböden kultiviert zu haben, sie sind aber den Beweis schuldig geblieben, daß es sich bei ihren Kulturen nicht um Tuberkelbazillen oder andere säurefeste Bakterien handelte. Weil man die Leprabazillen bisher auf keinem künstlichen Nährboden zur Vermehrung gebracht hat, sind viele Fragen der Leprapathologie der experimentellen Forschung noch entzogen und deshalb dunkel geblieben.

Tierpathogenität. Ein weiterer Grund für unsere etwas lückenhaften Vorstellungen über die Pathologie dieser chronischen Infektionskrankheit liegt in dem Umstand, daß Lepra auf Tiere nicht übertragbar ist. Es ist bisher keinem Forscher gelungen, durch Übertragung von Lepraknoten, in denen doch massenhaft Leprabazillen enthalten sind, bei Tieren, auch nicht bei Affen, eine der Lepra ähnliche Veränderung oder überhaupt eine wirkliche Infektion, d. h. eine Vermehrung der Leprabazillen im Tierkörper mit krankhaften spezifischen Veränderungen zu erzielen. Zwar halten sich Leprabazillen, die mit Lepragewebe in den Tierkörper eingeführt sind, oft ziemlich lange in demselben, vor allem dann, wenn durch entzündliche Vorgänge eine Abkapselung des eingeführten Gewebes erfolgt, aber von einer nennenswerten Vermehrung und Erzielung pathologischer Produkte, die den Lepromen ähnlich oder gleich wären, kann bei derartigen Vorgängen keine Rede sein.

Klinische Einteilung der Lepra. Vom klinischen Standpunkte unterscheidet man drei Formen der Lepra, und zwar 1. die sogen. tuberöse Form, Lepra tuberosa; 2. die maculo-anästhetische, Lepra maculo-anaesthetica und 3. die gemischte Form des Aussatzes, Lepra mixta. Die erstere Form ist durch die Bildung von harten Knoten charakteristisch, die meist zuerst im Gesicht, besonders in der Stirngegend und um die Nase auftreten, aber auch am übrigen Körper beobachtet werden. Bei der maculo-anästhetischen Form fehlen größere Knotenbildungen, im Vordergrunde des klinischen Bildes stehen hier eigenartige Fleckenbildungen der Haut und Veränderungen an den peripheren Nerven, die zu Anästhesieen, Atrophieen und Verlust von Gliedern führen können. Bei der gemischten Form endlich finden sich sowohl Knoten wie anästhetische Flecken und Veränderungen an den Nerven. Die Lepra ist eine chronisch verlaufende Krankheit, mit sehr langer Inkubationszeit, die in manchen Fällen auf 10—12 Jahre bemessen wird (Fig. 70 und 71). Die Frühsymptome bei der tuberösen Form pflegen Ausfall der Augenbrauen, Bildung kleiner, nur wenig über die Haut hervorragender harter Knötchen an der Stirn oder an den Nasenflügeln zu sein. Bei genauer Palpation der Leprome fühlt man, daß die Knoten in der Haut selbst liegen und deshalb über der Unterlage verschieblich sind. Besonders stark verdächtig ist die Anordnung der Knoten und Flecken in Form von Schmetterlingsflügeln zu beiden Seiten der Nase. Häufig bestehen Veränderungen in der Nase, die sich als chronischer Stockschnupfen äußern. Die primäre Eingangspforte bei vielen Leprainfektionen scheint die Nasenschleimhaut zu sein, denn bei Benutzung des Nasenspiegels werden nicht nur bei vorgeschrittenen Fällen, sondern auch in Anfangsstadien, wie *Koch* und *Sticker* zeigten, an der Nasenscheidewand oder den Muscheln Geschwüre gefunden, in deren Grund sich zahlreiche Leprabazillen finden. Die gleichen Veränderungen in der Nase finden sich

auch bei anästhetischen und gemischten Formen häufig sehr früh. Flecken, welche anästhetisch sind und für die eine andere Ätiologie (Hautkrankheiten, Syphilis, Rotz usw.) nicht nachgewiesen werden kann, sind stets bei Patienten, bei denen eine Infektion mit Lepra möglich ist, auf Lepra verdächtig. Bei allen drei Formen der Lepra, welche stets einen sich über viele Jahre erstreckenden Verlauf hat, kommt es nicht selten zu Exazerbationen. Mit plötzlichem Fieber, das mit Schüttelfrösten einhergeht, treten an den verschiedensten Körperstellen neue Flecken, Infiltrationen oder gar Knötchen und Bläschen an der Haut auf. Man gewinnt den Eindruck, daß es sich um

Fig. 69.



Schnitt durch eine leprös veränderte Zunge.

eine Aussaat des Infektionsstoffes auf dem Blutwege handelt. In der Tat sind während der Fieberattacken Leprabazillen im Blute, freiliegend oder in Leukocyten aufgenommen, mikroskopisch nachzuweisen. Es wird berichtet, daß nach solchen akuten Eruptionen bei manchen Patienten eine Art Heilung der Krankheit als Folge einer Immunisierung eintritt. Die Knoten in der Haut kommen dann zur Erweichung und Resorption und es tritt ein gewisser Stillstand in dem Fortschreiten des Prozesses ein. Die rein anästhetischen Formen werden vielfach überhaupt als geheilte Formen der Lepra gedeutet. Nach dieser Auffassung soll die Lepra anaesthetica stets zuerst mit Entwicklung von Knoten, wenn auch nur in beschränktem Maße, begonnen haben. Daß Heilungen bei manchen Leprösen nach langem Bestehen der Lepra anaesthetica vorkommen, ist kaum zu bezweifeln. Es wird eine gewisse Immunität und ein Zugrunde-

gehen fast sämtlicher Bazillen innerhalb der Gewebe erzielt. Die schweren anatomischen Veränderungen an den Nerven sind allerdings nicht rückgängig zu machen.

Fundorte der Erreger beim kranken Menschen. Die Leprabazillen kommen im kranken Menschen in allen leprösen Veränderungen vor. Sie finden sich namentlich in den Knoten der Haut und Schleimhaut, zerfallenen und nichtzerfallenen. Bei vorgeschrittener Lepra sind sie auch in Milz, Leber, Testikeln, überhaupt fast in allen inneren Organen zu finden. Bei der anästhetischen Lepra erfüllen sie die Zellen des Zentralnervensystems, des Rückenmarks und Gehirns und sind auch an den veränderten Stellen der peripheren Nerven in großer Menge zu finden. In den Flecken der Haut, die frisch entstanden sind, werden sie fast nie vermißt. Im Blut werden sie, wie bereits erwähnt, hauptsächlich während der akuten Eruptionen vielfach den Endothelien angelagert oder in weiße Blutzellen eingeschlossen gefunden. Fast konstant scheint das Vorkommen der Leprabazillen im Nasenschleim zu sein, sobald Geschwüre in der Nase vorhanden sind. Diese letzteren wiederum kommen bei so vielen Fällen vor, daß *Sticker* zu der Annahme gelangt ist, die Lepra setze ihren Primäraffekt in der Nase. Von dort aus sollen die Leprabazillen in das Lymphgefäßsystem eindringen. Die eigenartige Ausbreitung der ersten Veränderungen im Gesicht bei manchen Leprösen scheint in der Tat sehr für diese Annahme *Stickers* zu sprechen. Auch der Umstand, daß in weitaus der Mehrzahl aller Fälle von Lepra sich die alleinigen Veränderungen an der Haut des Gesichts, den Schleimhäuten der Mund- und Nasenhöhle finden, macht es mindestens wahrscheinlich, daß bei vielen Leprakranken die Leprabazillen tatsächlich von der Schleimhaut der Nase ihren Einzug in den Körper halten. Damit ist aber keineswegs gesagt, daß nicht auch an anderen Körperstellen die erste Ansiedlung des Bacillus leprae vor sich gehen kann.

Ausscheidung der Erreger. Für die Epidemiologie und Prophylaxis ist die Frage von Wichtigkeit, wie die Leprabazillen aus dem Körper des Kranken in die Außenwelt gelangen. Eine Ausstreuung des Infektionsstoffes kann erst dann eintreten, wenn die leprösen Neubildungen zerfallen, so daß die Leprabazillen aus den Geschwüren, Hautknoten und Wucherungen der Schleimhäute auf die Körperoberfläche gelangen. Urin und Fäces werden nur sehr selten Leprabazillen enthalten, ebenso das Lungensputum. Dagegen pflegt der Nasenrachenschleim, sobald lepröse Veränderungen in der Nase (Geschwüre) vorhanden sind, große Mengen von Infektionsstoff zu enthalten, der nun in der mannigfachsten Weise beim Sprechen, Küssen, Niesen usw. verbreitet wird.

Obduktionsbefund. Es ist notwendig, kurz auf einige pathologisch-anatomische Gesichtspunkte hinzuweisen, die namentlich für differentialdiagnostische Untersuchungen in Betracht kommen. In den für Lepra so charakteristischen Gebilden, den Lepromen der Haut, finden sich ebensowenig wie in den inneren Organen oder den Nerven, wenn diese ergriffen sind, Riesenzellen oder Nekrose. Wo derartiges bei Leprösen vorkommt, dürfte Mischinfektion mit Tuberkelbazillen vorliegen. Die Lepraknoten sind reich an Blutgefäßen. Es kommt zu einer Vergrößerung der bereits vorhandenen Gewebszellen infolge der Invasion der Leprabazillen. Der Lepraknoten entsteht jedoch nicht nur durch die Vergrößerung der prä-

formierten Zellen, sondern durch eine Wucherung von Zellen unter dem Einflusse der Bakterien. Sobald Lepra längere Zeit besteht, finden sich regelmäßig Leber und Milz stark vergrößert. Auf dem Durchschnitt sieht

Fig. 70.



Lepra tuberosa.
(Aus *Jakobis* Atlas der Hautkrankheiten.)

man weißliche Knötchen, die bei mikroskopischer Untersuchung aus Nestern von Leprazellen bestehen. In den Nieren fehlen stärkere Veränderungen fast nie, in vielen Fällen kommt es zu Schrumpfungen, welche direkt

den Tod herbeiführen können. An den Nerven entstehen da, wo die Leprabazillen sich ansiedeln, starke Verdickungen, es kommt zu einer Vermehrung der Bindegewebszellen und zur Bildung von Knoten, welche bei der sehr häufigen Schrumpfung die Nervenfasern zur Atrophie bringen. Die Veränderung an den Rückenmarkshinterhörnern wird sekundär auf diese Atrophie der Nervenfasern bezogen. Wie reichlich bei Aussätzigen nach mehrjähriger Dauer der Krankheit die Wucherung der Leprabazillen in den Nervenzellen des Gehirns und Rückenmarks sein kann, zeigt Fig. 73. Schnitte, die aus fast allen Teilen des Zentralorgans des Nervensystems der an schwerer Lepra tuberosa verstorbenen Menschen hergestellt werden, ergeben gleiche oder ähnliche Bilder. Die Leprabazillen, das geht aus solchen Befunden hervor, können nicht oder doch nur sehr wenig toxisch sein, denn die Störungen des Allgemeinbefindens sind selbst in den Endstadien der Lepraerkrankungen mit der größten Verbreitung der Bazillen im ganzen Körper meist nur geringe.

Diagnose. In ausgesprochenen Fällen des Aussatzes ist die Diagnose, mag es sich nun um die knotige, die gemischte oder die Nervenform der Lepra handeln, allein schon auf Grund der klinischen Erscheinungen leicht zu stellen. In allen zweifelhaften Fällen und bei beginnender Erkrankung aber wird die bakteriologische Untersuchung Auskunft zu geben haben. Die Leprabazillen pflegen, wie bereits erwähnt, in allen durch sie pathologisch veränderten Geweben sehr reichlich vorhanden zu sein. Durch mikroskopische Ausstrichpräparate lassen sie sich in Gewebssaft aus Knoten, Flecken (maculae), ferner in Sputum, Sekret aus Geschwüren des Nasenseptums, Nasenschleim, meistens in charakteristischer Anordnung in Haufen zusammenliegend, nachweisen. Es ist auch empfohlen worden, kleine Knoten aus der Haut herauszuschneiden und in Mikrotomschnitten auf Leprabazillen zu untersuchen. Namentlich die Excision kleiner Stücke aus verdickten Nerven kann in Fällen, in welchen die Differentialdiagnose zwischen Syringomyelie und mutilierender Lepra zu stellen ist, bei positivem Befunde schnell zum Ziele führen. Bei Lepraverdacht sollte man niemals, wenn Ausfallen der Augenbrauen, schmetterlingsflügelartige Exantheme in der Nasengegend oder kleine anästhetische Hautstellen beobachtet werden, die Untersuchung der Nase mittelst des Spiegels unterlassen. Das Auffinden von Geschwüren und die Entnahme von Sekret aus dem Grunde der Ulcerationen für die bakteriologische Untersuchung wird in diesen Fällen häufig eine einwandfreie Diagnose, die kaum auf anderem Wege zu erbringen ist, ermöglichen.

Epidemiologie. Wenn wir das epidemiologische Vorkommen der Lepra überblicken, so zeigt sich, daß diese Krankheit unter den heutigen hygienischen Verhältnissen nicht sehr ansteckend ist. Von Leprösen werden mit dem Gewebssaft zerfallender Geschwüre durch den Nasenschleim usw. vielfach enorme Mengen von Leprabazillen in die Außenwelt ausgestreut. Bei Berücksichtigung dieser Tatsache kann man sich die verhältnismäßig geringe Ansteckungsfähigkeit wohl nur dadurch erklären, daß die Lepra nur unter besonderen Bedingungen übertragen wird. Vor allem scheint ein enges Zusammenleben mit Kranken notwendig zu sein. Wenn auch durch die Tröpfcheninfektion, wie *Flügge* nachgewiesen hat, beim Husten, Niesen usw. eine Verstreuung der Krankheitskeime statt-

finden kann, so reicht diese allein zur Infektion offenbar nicht aus. Man gewinnt vielmehr den Eindruck, daß die Leprabazillen, um zu infizieren, in die Schleimhaut oder Haut eingerieben werden müssen.

Fig. 71.



Lepra mutilans im vorgeschrittenen Stadium.
(Aus *Jakobis* Atlas der Hautkrankheiten.)

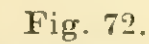
Darauf ist es wohl auch zurückzuführen, daß Ärzte, Krankenwärter, Pflegerinnen so außerordentlich selten erkranken. Auch die geringe Verbreitungsfähigkeit des Aussatzes in allen Ländern, in welchen die

modernen hygienischen Einrichtungen mehr und mehr zum Gemeingut der Massen werden, wo Reinlichkeit und gute Wohnungsverhältnisse herrschen, ist auf diese Weise zu erklären. Wenngleich die Tatsache nicht von der Hand zu weisen ist, daß in einigen Fällen von leprösen Eltern erzeugte Kinder bereits mit Lepra behaftet auf die Welt gekommen sind, so dürfte doch die hereditäre Lepra zu den größten Seltenheiten gehören. Die Kinder von leprösen Eltern sind im Momente der Geburt im Gegenteil fast immer frei von Lepra, sie werden erst im extrauterinen Leben infiziert. Das wird bewiesen durch zahlreiche Fälle, in denen Kinder von schwerkranken leprösen Eltern von Lepra verschont blieben, weil sie kurz nach der Geburt von ihnen getrennt wurden. Die Vererbungstheorie, welche früher bei der Tuberkulose und Lepra in so ausgedehntem Maße zur Erklärung der Tatsache herangezogen wurde, daß beide Krankheiten häufig in bestimmten Familien bei verschiedenen Generationen beobachtet wurden, hat in neuerer Zeit fast alle Anhänger verloren. Nicht zum wenigsten haben die mit der Lepraprophylaxis erzielten Erfolge für die allgemein geltende Anschauung, daß die Lepra im postuterinen Leben durch Ansteckung erworben wird, Beweise geliefert. Diese fußt aber auf den Beobachtungen, daß die Krankheit von dem Kranken auf den Gesunden durch Kontakt übertragen werden kann. Einwandfreie Beweise für die Ansteckungsfähigkeit des Aussatzes, die von den Vertretern der Vererbungstheorie ganz geleugnet wird, liefern die Erkrankungen bei Missionaren, Ansiedlern, Forschern und Reisenden, die in leprafreien Ländern von gesunden Eltern geboren waren und vom Aussatz befallen wurden, nachdem sie einige Zeit unter Leprösen gelebt hatten.

Prophylaxe. Die Bekämpfung der Krankheit hat ihren Schwerpunkt in der Absonderung der Leprösen. Als Grundlage des prophylaktischen Systems gilt der Satz: „Die Krankheit wird nur durch den infizierten Menschen, und zwar meistens direkt vom Aussätzigen auf den Gesunden übertragen.“ Die Lepra ist keine Tierkrankheit und es gibt bis jetzt auch keine Anhaltspunkte für die Annahme, daß sich die Leprabazillen außerhalb des menschlichen Körpers saprophytisch vermehren. Es ist ja allerdings denkbar, daß auch der Leprabazillus sich an infizierten Gegenständen ebenso lange hält wie der Tuberkelbazillus. Aber die epidemiologischen Erfahrungen zeigen, daß die Ansteckungsfähigkeit der Lepra, falls nur den gewöhnlichsten Regeln der Reinlichkeit und Sauberkeit Rechnung getragen wird, viel geringer ist, als diejenige der Tuberkulose. Alles spricht dafür, daß ein inniger Kontakt die wesentlichste Bedingung für die Verbreitung der Lepra ist, und daß die bei Tuberkulose so gefürchtete Tröpfcheninfektion durch versprühtes Sputum, Nasensekret usw., beim Aussatz weniger gefährlich ist. Für die Prophylaxis spielt die Frage nach der Eintrittspforte des Infektionsstoffes nur eine untergeordnete Rolle. Daß Insekten, z. B. Flöhe, Wanzen, Krätzmilben, die Krankheit übertragen können, ist theoretisch wohl denkbar, bisher aber noch nicht bewiesen.

Wie die Erfahrungen in Norwegen gezeigt haben, ist es keineswegs notwendig, daß alle Leprösen in Aussatzhäusern untergebracht werden. Wenn nur gewisse Bedingungen, welche durch die Aufsichtsbehörden von Zeit zu Zeit geprüft werden müssen, erfüllt sind, kann man die Leprösen in ihrer Familie lassen, ohne eine Infektion der

letzteren befürchten zu brauchen. In Norwegen werden die Aussätzigen, falls sie es wünschen, nicht in Leprosorieen gebracht, sobald sie den

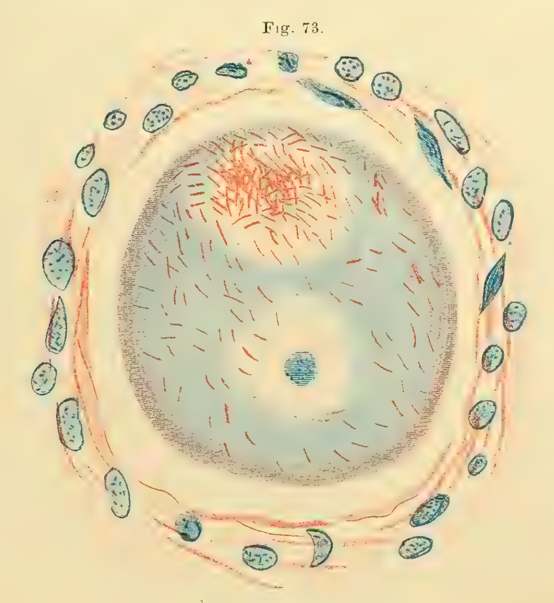

Fig. 72.



Leprabazillen im Nasensekret.

Nachweis erbringen können, daß sie in einem besonderen Zimmer wohnen und schlafen, daß ferner die von ihnen benutzten Eß- und Trinkgeschirre getrennt von dem übrigen Geschirr des Haushalts gereinigt werden

Fig. 73.



Spinalganglienzelle mit Leprabazillen.

und daß endlich ihre Wäsche für sich gewaschen und desinfiziert, alle Verbandstoffe aber verbrannt werden. Bei allen vorgeschrittenen Fällen

wird im Interesse der Kranken die Überführung in ein Leprosorium notwendig sein. Welche Erfolge mit der eben geschilderten, seit Mitte des vorigen Jahrhunderts durchgeführten Prophylaxis in Norwegen erzielt sind, das zeigt sehr beweisend folgende Tabelle:

Jahr	Zahl der Leprösen		Gesamtzahl	Neue Fälle
	in Anstalten	außerhalb der Anstalten		
1856	235	2598	2833	238
1860	539	2218	2757	219
1865	772	1910	2682	201
1870	764	1762	2526	187
1875	623	1499	2122	134
1880	617	1178	1795	72
1885	522	855	1377	71
1886	522	748	1270	48
1887	514	704	1218	47
1888	524	631	1156	27
1889	530	551	1081	27
1890	507	447	954	10

In Deutschland gehört der Aussatz zu denjenigen Krankheiten, welche unter die Bestimmungen des Reichsseuchengesetzes und des neuen preußischen Seuchengesetzes fallen. Es ist die Meldepflicht für ihn eingeführt und es sind gesetzliche Handhaben gegeben, die Aussätzigen zu isolieren.

Spezifische Therapie.

Ein Mittel, den Aussatz zu heilen, besitzen wir noch nicht. Auf dem Wege der Serumtherapie hier Erfolge zu erzielen, dürfte ebenso schwierig sein wie der Versuch der Behandlung mit Präparaten, die dem Tuberkulin nachgebildet sind; denn wir können die Leprabazillen nicht außerhalb des Tierkörpers züchten und sie deshalb nicht in solchen Mengen rein gewinnen, wie sie für Immunisierungsversuche notwendig wären. Das Tuberkulin ruft bei subkutaner Injektion in etwas größeren Dosen als solchen, in denen es auf Tuberkulose wirkt, auch bei Leprösen lokale und allgemeine Reaktionserscheinungen hervor. Die therapeutische Wirkung langdauernder Tuberkulinkuren ist aber, trotz vieler Reaktionen und lokaler Besserung oder Erweichung der Knoten nur gering. Wenn wir auch über ein Specifikum bisher nicht verfügen, so besitzen wir doch im Jodkali ein Mittel, welches bei vielen Leprakranken eine erhebliche Besserung der Erscheinungen erzielen soll.

30. VORLESUNG.

Aktinomykose und Streptotricheen-Erkrankungen.

Einleitung. Der Aktinomycespilz und die Streptotricheen gehören zu einer Gruppe von Mikroorganismen, welche in der Mitte zwischen den Schimmelpilzen und den Spaltpilzen stehen. Am leichtesten kann man sich über die Stellung der einzelnen Mikroorganismen im System nach dem folgenden Schema orientieren, welches einem Artikel von *Petruschky* im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen entnommen ist.

A. Hyphomyceten — B. Schizomyceten

A. Hyphomyceten: 1. Höhere Schimmelpilze — 2. Trichomyceten

2. Trichomyceten: Aktinomyces — Streptothrix — Cladothrix — Leptothrix

Die höheren Schimmelpilze zeichnen sich durch ein Mycel, durch Sporenbildung, welche häufig in besonderen Organen (Fruktifikationsorgane) erfolgt, und echte Verzweigungen aus. Der Aktinomycespilz bildet gleichfalls Verzweigungen und ein Mycel mit Sporenkörnchen. Auch bei den Streptothrixarten sind regelmäßig Verzweigungen vorhanden, und bei den meisten Arten wird auch die Bildung von Sporen innerhalb der verzweigten Fäden nicht vermißt. In Rücksicht auf die Verzweigungen stehen die genannten Arten der Trichomyceten den Rotz-, Diphtherie- und Tuberkelbazillen nahe, bei denen bekanntlich in Kulturen gleichfalls Verästelungen vorkommen. Cladothrix und Leptothrix zeigen weder Verzweigungen, noch lassen sich Teilungslinien in den einzelnen Fäden erkennen, sie stehen also den Schizomyceten näher.

Aktinomykose.

Geschichtliches. Die für Aktinomykose charakteristischen Körnchen wurden zuerst 1845 von *v. Langenbeck* gesehen und von ihm schon als wahrscheinlich pflanzlicher Natur bezeichnet. Erst durch die Studien von *James Israel*, welche den exakten Nachweis erbrachten, daß jene Gebilde echte Pilz-

elemente waren, wurde die *Langenbeck*sche Beobachtung in weiteren Kreisen bekannt. *Bollinger* fand den Aktinomycespilz dann bei der Aktinomykose des Rindes und *Ponfick* wies die Identität der menschlichen und tierischen Aktinomykose pathologisch-anatomisch nach.

Gewebsveränderung bei Aktinomykose. Das Charakteristische bei der Aktinomykose-Erkrankung ist das Vorkommen von eigenartigen Knötchen, welche sich in den pathologisch veränderten Geweben finden und in ihrem Innern weißliche Körnchen enthalten. Diese Körnchen werden durch den Aktinomycespilz direkt hervorgerufen, bestehen fast nur aus Pilzelementen und liegen in einer Zone wesentlich reaktiv durch kleinzellige Infiltration veränderten Gewebes. Aber die Infiltration ist nicht die einzige Veränderung des Gewebes in der Umgebung der Aktinomyceskuötchen, welche vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus der Hauptsache nach als chronische Granulationsknoten aufzufassen sind. Außerhalb der kleinen, runden Zellen liegt eine Schicht größerer polygonaler Zellen, welche von noch größeren, den Riesenzellen ähnlichen durchsetzt sein kann. Nach längerem Bestehen des Prozesses zerfällt das Gewebe infolge eingetretener Nekrobiose und erfährt eine schleimige Metamorphose. So kommt es zur Bildung kleiner Hohlräume, die konfluieren können. Innerhalb des Zelldetritus, dem Pigment beigemischt ist, erhalten sich aber die Aktinomyceskörnchen als ziemlich harte, weiße Klümpchen. Je mehr einzelne Zerfallsherde zu einer größeren Höhle zusammenfließen, desto mehr nimmt die Bildung von Granulationsgewebe an der Demarkationslinie gegen das gesunde Gewebe zu. Auch das Bindegewebe erfährt eine Vermehrung unter dem Reiz der pathologischen Prozesse. Es kommt so zur Abschnürung und Abkapselung von erkrankten Distrikten, wodurch direkt Spontanheilungen eingeleitet werden können. Solche alten ausgeheilten Herde sind meist verkalkt.

Bau der Aktinomycesdrusen. Was den feineren Bau der eigentlichen Aktinomyceskörnchen oder Aktinomycesdrusen betrifft, so bestehen dieselben aus einem Fadengeflecht, das in der Mitte ein dichtes Netzwerk bildet. Außerhalb dieses Rasens ist das Fadengeflecht noch dichter verfilzt, geht aber am äußeren Rand in die Schicht der Aktinomyceskolben über. Diese eigenartigen Gebilde sind keine Fruktifikationsorgane, sondern Degenerationsformen der Pilze, die wahrscheinlich infolge von Wachstumsbeschränkung durch das umgebende Gewebe zustande kommen. Die Kolben weisen vielfach Verzweigungen auf und lassen auch mitunter eine Querteilung erkennen. Innerhalb des Fadengeflechtes finden sich runde Körnchen von der Größe der Staphylokokken. Es sind das die Sporen der Aktinomycespilze. Sie färben sich ebenso wie das Fadengeflecht leicht mit den gewöhnlichen Anilinfarben und unterscheiden sich dadurch von den Sporen der Bakterien, welche der Färbung und Entfärbung schwerer zugänglich sind. Die Färbung der Aktinomycesdrusen gelingt auch nach der *Gram*schen oder *Kühne-Weigert*schen Methode, sowie mittelst der Tuberkelbazillen-Färbemethode.

Züchtung des Aktinomycespilzes. Die kulturellen Untersuchungen ergeben, daß zwei Arten der Aktinomycespilze unterschieden werden müssen. Die erste ist eine aërob wachsende, während die zweite Varietät nur unter anaëroben Verhältnissen gezüchtet werden kann. Die aërobe Varietät des Aktinomyces ist recht schwer aus den natürlichen Fundorten, den menschlichen oder tierischen Aktinomycesherden, auf Nährböden zur Entwicklung zu bringen. Man muß

außerordentlich viele Röhrchen, z. B. 30—40, mit reichlichem Material beschicken, aber dann wird es dem Geübten gelingen, Kulturen der Pilze

Fig. 74.



Aktinomykose des Unterkiefers.
(Aus *Jakobis* Atlas der Hautkrankheiten.)

zu erhalten. Das Wachstum ist demjenigen der Tuberkelbazillen außerordentlich ähnlich. Mit einer eigenartig gerunzelten Haut überziehen die

Aktinomycespilze langsam die Oberfläche des Nährbodens; mit zunehmendem Alter der Kultur stellt sich eine gelbliche Pigmentation ein. Der Pilzrasen ist von dem Nährboden, mit dem er innig verwachsen ist, nur schwer abzuheben. Es wird, wie das mikroskopische Präparat zeigt, ein dichtes Netzwerk von Fäden gebildet, innerhalb deren die Sporen liegen. Das üppigste Wachstum wird bei Körpertemperatur auf Blutserum und Serum-Agar erzielt. Das Wachstum auf Gelatine ist ein außerordentlich schwaches und langsames und führt zur Verflüssigung des Nährbodens. In Milch tritt Peptonisierung ein.

Künstliche Übertragung der Aktinomykose auf Tiere.

Die Versuche, künstlich bei Tieren durch Übertragung von Reinkulturen oder Aktinomycesdrusen Aktinomykose zu erzielen, schlagen in den meisten Fällen fehl. Es ist nur einigen Autoren gelungen, nach Einverleibung größerer Mengen von Reinkulturen bei Kaninchen und Meerschweinchen eine Vermehrung der Pilze zu beobachten. Die Versuche an größeren Tieren sind fast ausnahmslos mißlungen. Es liegt das höchstwahrscheinlich daran, daß eine Infektion nur dann statt hat, wenn zu gleicher Zeit mit dem Pilze ein geeigneter Fremdkörper eingeführt wird. Vielleicht ist auch die Virulenz dieser im Tierkörper oder in künstlichen Kulturen enthaltenen Pilze viel geringer als diejenige der bei der natürlichen Infektion eindringenden Keime. Man muß also zugestehen, daß hier noch eine Lücke in der Forschung besteht, die ausgefüllt werden muß.

Natürliche Infektion.

Die natürliche Infektion mit Aktinomykose bei Mensch und Tier scheint fast stets dadurch zustande zu kommen, daß Fremdkörper, vor allen Dingen Getreidegrannen, auf welchen die Pilze eine saprophytische Vermehrung erfahren, an gewissen Prädilektionsstellen der Schleimhäute in das Gewebe eindringen. Die hauptsächlichsten Eintrittspforten sind die Schleimhaut des Mundes, die Zunge, die Rachenwand, die Tonsillen und der Pharynx. Auch von hohlen Zähnen aus scheint gelegentlich eine Infektion möglich zu sein. Dagegen ist der Nachweis einer Übertragung der Krankheit vom kranken Menschen oder kranken Tieren auf Menschen oder Tiere, z. B. durch Aktinomyceseiter, bisher noch nicht erbracht worden.

Verlauf der Aktinomykose beim Menschen.

Der Verlauf der Krankheit beim Menschen ist ein außerordentlich chronischer. Der erste Beginn zeigt sich meist in einer Infiltration in der Nähe der Infektionsstelle. Meist am Unterkiefer oder am Hals entwickelt sich langsam eine bretthartes Geschwulst, in deren Nähe die Drüsen, ohne schmerzhaft zu sein, geschwollen sind. Sehr bald kommt es zu zentraler Erweichung und zu einem Zerfall der Geschwulst. Die nekrotischen Massen, aus Detritus und Körnchen bestehend, bahnen sich, unter Umständen nach längerer Wanderung, einen Weg nach außen. Es entstehen Fistelgänge oder die flüssigen Massen brechen nach außen oder in eine der großen Körperhöhlen durch. Dabei entstehen Senkungsabszesse, die besonders häufig auf das Mediastinum übergreifen, von hier aus die Lungen in Mitleidenschaft ziehen und in die Pleura eindringen. Sehr oft nehmen die Senkungsabszesse auch ihren Weg längs der Wirbelsäule. Die Zungenaktinomykose äußert sich als eine diffuse, harte Vergrößerung der ganzen Zunge und bereitet der klinischen Diagnose oft große Schwierigkeiten. Bei der Lungenaktinomykose sind meist die unteren Lappen ergriffen. Es besteht ein hartes Infiltrat, und wir haben eine Form der sogenannten

käsigen Pneumonie mit außerordentlich schleichendem Beginn sowie langsamem Verlauf vor uns. Fieber fehlt bei dieser Erkrankung fast regelmäßig. Wenn es zu Ergüssen in die Pleura kommt, entstehen Fistel-

Fig. 75.



Aktinomycesdruse in der Zunge eines Rindes.

gänge oder Rippencaries und es kommt meist zu einem Durchbruch des Eiters nach außen. Die Darmaktinomykose ist außerordentlich selten; sie nimmt da, wo sie beobachtet wird, meist ihren Ausgang vom Proc. vermiformis. Hautaktinomykose kann sich in allen Fällen von Aktinomykose da, wo Fisteln entstanden sind, anschließen.

Aktinomykose bei Tieren. Beim Rinde zeigen sich die ersten aktinomykotischen Veränderungen fast stets am Kopfe. Es kommt zu einer lokalisierten Erkrankung meist der Kiefer, die infolgedessen aufgetrieben werden. Es entsteht der sogenannte Kieferwurm. Ebenso häufig ist die primäre Zungenaktinomykose und Aktinomykose der Mandeln. Aber auch primäre Haut-, Darm- und Lungenaktinomykosen werden bei Rindern beobachtet. Von allen diesen Formen aus kann es zur generalisierten aktinomykotischen Infektion kommen. Da auch das Euter ergriffen werden kann, so ist ein Übergang der Pilze in die Milch möglich. Die Aktinomykose wird außer bei Rindern auch bei Pferden, Schweinen, Schafen, Hirschen, Hunden und Katzen beobachtet.

Unter dem Einfluß chirurgischer Eingriffe, mitunter auch bei medikamentöser Behandlung kommt es in der Regel zu einer spontanen Heilung der aktinomykotischen Infektion.

Diagnose. Die Diagnose Aktinomykose kann in typischen Fällen schon auf Grund des klinischen Bildes außerordentlich leicht sein. Die typische Kieferaktinomykose, die Bildung von Fistelgängen am Halse im Anschluß an die bretharte, nicht schmerzhafte, ohne fieberhafte Prozesse sich entwickelnde Geschwulst können beim Menschen wie beim Rinde die Diagnose oft leicht machen. Bei Aktinomykose innerer Organe ist

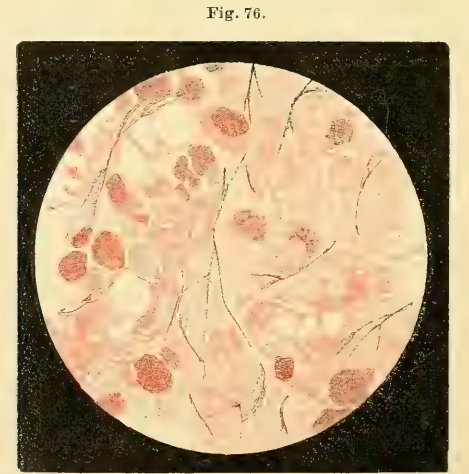
dagegen eine sichere Diagnose nur durch den Nachweis der Aktinomycespilze zu erbringen. Man untersucht die eitrige Flüssigkeit auf Aktinomycesdrusen, und zwar vor allen Dingen im ungefärbten Fräparate. Nach Zusatz von etwas Essigsäure oder Kalilauge treten die eigenartigen Drusen mit den typischen Kolben ohne weiteres bei schwacher Vergrößerung deutlich hervor. Im gefärbten Präparate zeigt sich ein dichtes Fadenwerk mit zahlreichen Körnchen. Züchtungen und Tierversuche für diagnostische Zwecke bieten so gut wie keine Aussicht auf Erfolg.

Streptotricheen-Erkrankungen.

Streptotricheen sind als Erreger chronischer Erkrankungen bei verschiedenen Tieren gefunden und beschrieben worden. Am bekanntesten ist die als Farcin du boeuf von den Franzosen beschriebene chronische Krankheit der Rinder, bei welchen Streptotricheen als die Ursache allgemein anerkannt werden.

Madurafuß. Beim Menschen kommt als Streptotrichose im Orient der sogenannte Madurafuß vor, eine chronische Erkrankung der Unterschenkel, die auch als Mycetoma pedis bezeichnet wird. Es bilden sich Knoten in der Haut, unter starker Schwellung und Infiltration der umgebenden Weichteile. Im Verlaufe der Erkrankung kommt es zu Atrophieen der Muskeln unter monströser Verdickung der bindegewebigen Teile infolge von Wucherung eines außerordentlich stark pigmentierten Granulationsgewebes. Es werden zwei Varietäten von Streptothrix bei diesen Erkrankungen gefunden, die gelbe und die schwarze, so genannt, weil die erstere gelblichrote, die letztere dagegen dunkle, schwärzlich gefärbte Kulturen auf

Fig. 76.



Ausstrich aus Sputum bei Lungenstreptotrichose.

künstlichem Nährboden bildet. Die Kulturen sind in ihrem Wachstum und ihrer äußeren Form im übrigen den Aktinomyceskulturen sehr ähnlich. Die Streptothrixarten bilden im menschlichen Körper keine Sporen und

unterscheiden sich dadurch von den echten Aktinomycesarten. Es ist daher nicht angängig, die Streptothrix madurae mit dem Aktinomycespilz zu identifizieren, wie es von einigen Seiten geschehen ist.

Streptothrix-infektion innerer Organe.

In verschiedenen Organen können tuberkuloseähnliche chronische Erkrankungen, die mit starker Infiltration und nachfolgendem Zerfall des Gewebes einhergehen, durch Streptotricheen hervorgerufen werden. Streptothrixinfektionen des Gehirnes sind verschiedentlich beobachtet worden im Anschluß an Meningitis, die ihren Ausgang vom Ohr nahm. Weit häufiger scheinen Erkrankungen der Lungen durch Streptotricheen bedingt zu sein. Im Gegensatz zu Aktinomyces bilden diese Pilze keine Kolben, sind leicht züchtbar und wachsen auf den gewöhnlichen Nährböden ziemlich rasch und üppig. Sie sind nach *Gram* färbbar und bringen die Gelatine zur Verflüssigung. Sie unterscheiden sich von Aktinomycespilzen ferner dadurch, daß sie für Meerschweinchen und Kaninchen bei intraperitonealer Infektion pathogen sind.

31. VORLESUNG.

Rotz.

Geschichtliches.

Der Rotz (Malleus) wurde bereits im Altertum als eine spezifische Krankheit erkannt, wie die aus dem vierten und dritten Jahrhundert vor Christus stammenden Aufzeichnungen beweisen. Man hielt ihn bereits damals mit Recht für eine der gefährlichsten Krankheiten, die den Menschen befallen können. Die gleichfalls aus dem Altertum stammende Erkenntnis, daß Malleus von rotzkranken Pferden auf den Menschen übertragen werden kann, ist auch im Mittelalter nicht verloren gegangen. Unter dem Einflusse gewisser Irrlehren ist man allerdings zeitweise geneigt gewesen, die Infektiosität des Rotzes zu leugnen, die objektive Beobachtung hat aber diese unhaltbare Theorie sehr bald wieder aus der Medizin und Tiermedizin entfernt. Schon in der vorbakteriologischen Ära suchte *v. Gerlach* durch Anwendung von Desinfektionsmitteln die Verbreitung des Rotzes unter den Pferden zu bekämpfen. Naturgemäß konnten diese Bestrebungen aber einen vollen Erfolg nicht haben, weil man den Erreger der Krankheit noch nicht kannte und deshalb vielfach im Dunklen tappte. In zielbewußter Weise wurde von *Löffler* und *Schütz* der Erreger gesucht und gefunden in dem Rotzbazillus. Mit der Auffindung dieses kleinen Stäbchens als ursächliches Moment des Malleus war nicht nur eine exakte bakteriologische Diagnose, sondern auch eine rationelle Bekämpfung der Seuche möglich. Durch Entdeckung des Malleïns von *Hellmann* und seine Einführung in die Praxis durch *Nocard* wurde die Diagnostik noch weiter verbessert. *Mac Fadyean* und *Wladimiroff* haben durch ihre Arbeiten über die Agglutination gezeigt, daß diese Immunitätsreaktion auch zur Diagnostik des Rotzes herangezogen werden kann.

Vorkommen des Rotzes bei verschiedenen Tieren.

Der Rotz, auch Malleus, Morve, Farçin, Glanders oder Hautwurm genannt, ist vorwiegend eine Krankheit der Einhufer, namentlich der Pferde und Esel. Er wird aber auch als spontane Erkrankung bei Katzen, Hunden und Ziegen beobachtet und kann gelegentlich von allen diesen Tieren auf den Menschen und, sobald dieser erkrankt ist, unter den Menschen weiter verbreitet werden. Sowohl beim Menschen wie den genannten Tieren pflegt er in zwei Formen, die nur selten ineinander übergehen, aufzutreten: als akuter und chronischer Rotz.

Rotzerkrankung des Menschen. Wenn wir zunächst den **akuten** Rotz des Menschen näher betrachten, so haben wir es mit einer fieberhaften Erkrankung zu tun, welche nach einer Inkubationszeit von 4—8 Tagen fast ausnahmslos innerhalb 3—4 Wochen, vom Beginn der ersten Symptome ab gerechnet, zum Tode führt. Die ersten Krankheitserscheinungen pflegen unbestimmter Natur zu sein. Es besteht unregelmäßiges Fieber, das anfangs nicht sehr hoch ist und nur selten mit Schüttelfrost beginnt; daneben wird von den Kranken über Abgeschlagenheit, Kopf- und Gelenkschmerzen sowie allgemeines Unbehagen geklagt. Bald pflegt sich ein lokaler Prozeß an der Eintrittspforte des Infektionsstoffes auf Haut oder Schleimhaut in Form eines Infiltrates zu entwickeln. Es stellt sich ein fleckiges Exanthem, oft über den ganzen Körper verbreitet, ein in Form von kleinen roten Flecken. An den verschiedensten Körperstellen entwickeln sich kleine Geschwülste, namentlich im Unterhautzellgewebe und in den Muskeln. Sie pflegen in Erweichung überzugehen und die so entstandenen Abszesse brechen gewöhnlich nach außen durch. Die Gelenke sind meistens schmerzhaft und schwellen an. Auf der äußeren Haut, aber auch auf den Schleimhäuten kommt es zur Entwicklung von Pusteln, die mit serös-eitrigem Inhalt gefüllt sind und beim Platzen ein kleines Geschwür zurücklassen. Namentlich auf der Nasenschleimhaut entwickeln sich kleine, kraterartige Geschwüre mit aufgeworfenen Rändern. Infolgedessen besteht eitriger Ausfluß aus der Nase. Die Lymphdrüsen sind schmerzhaft und vergrößert. Der Tod erfolgt unter starker Prostration. Beim **chronischen** Rotz des Menschen sind die Veränderungen im großen und ganzen dieselben, wie sie eben geschildert sind, nur ist die Entwicklung der einzelnen Krankheitsprodukte eine außerordentlich viel langsamere. Er zieht sich oft über Jahre hin und kann nach langem Bestehen in Heilung übergehen. Bei der chronischen Form kommt es fast stets zu stärkeren Veränderungen an den Lymphgefäßen, die von den Geschwüren der Haut und Schleimhaut sich wie derbe Stränge nach den regionären Lymphdrüsen hinziehen.

Akuter Rotz der Pferde. Auch beim Pferde kommt eine akute Form des Rotzes vor. Sie ist allerdings weit seltener als die chronische, die sich in 90% aller Fälle bei dieser Tierart findet. Der akute Rotz setzt nach einer kurzen Inkubation von 6—8 Tagen mit hohem Fieber ein, das häufig von Schüttelfrost begleitet ist. Die Tiere machen einen schwerkranken Eindruck. Sie liegen matt auf ihrem Lager, haben einen kleinen, schwachen Puls und verweigern das Futter. Schon frühzeitig treten charakteristische Veränderungen an der Nasenschleimhaut auf. Es bilden sich kleine Bläschen, an deren Stelle sich bald Geschwüre entwickeln. Aus den Nüstern fließt ein anfangs seröses, später eitrigblutiges Sekret aus. Mit zunehmendem Zerfall der Nasenschleimhaut und der Geschwürsbildung wird der Ausfluß häufig blutigjauchig. Über die Haut des ganzen Körpers verbreitet treten schmerzhafte Schwellungen auf, die in Erweichung übergehen können. Auch in der Tiefe des Gewebes und in den Muskeln entwickeln sich Eiterbeulen, brechen nach außen durch und führen an der Durchbruchsstelle zur Bildung tiefer, kraterförmiger Geschwüre. Die Lymphgefäße sind in derbe Stränge umgewandelt und lassen sich bis zu den regionären Lymphdrüsen verfolgen. Recht häufig gesellen sich zu diesen Erscheinungen an der Haut und im oberen Teile des Respirationstraktus pneumonische Symptome hinzu. Die Krankheit führt

in höchstens 4 Wochen zum Tode. Ein Übergang des akuten Rotzes bei Pferden in die chronische Form kommt kaum vor.

Chronischer Rotz der Pferde. Der chronische Rotz der Pferde entwickelt sich fast immer schleichend, so daß es kaum möglich ist, eine Zeitdauer für die Inkubation zu bestimmen. Vielfach wird der chronische Rotz nicht erkannt, denn die Symptome sind oft nur nur geringe. Diese Krankheitsform kann nach mehrjähriger Dauer in Heilung übergehen, ohne schwere Veränderungen bei den ergriffenen Tieren erzeugt oder zurückgelassen zu haben. Der Krankheitsprozeß spielt sich entweder vorwiegend in der Haut oder in der Nase mit Beteiligung der Trachea und Lungen ab. In beiden Fällen sind die zugehörigen Lymphdrüsen und Lymphstränge beteiligt. Der chronische Nasenrotz geht einher mit der Bildung von Geschwüren, welche, wie überhaupt alle Krankheitsprodukte beim chronischen Rotz, die Tendenz haben, zu heilen. Die anfangs aufgeworfenen kraterförmigen Ränder zerfallen und an ihre Stelle treten strahlige Narben. Der Ausfluß aus der Nase ist entweder schleimig oder eitrig. Eine Vergrößerung der Kehlgangsdrüsen fehlt nie. Beim Hautrotz finden sich multiple Infiltrate, die entweder erweichen oder zurückgehen. Auch die Bildung von Eiterbeulen und Geschwüren, von Lymphsträngen und -Knoten kann dieselbe sein wie beim akuten Rotz, nur daß sich die Entstehung bzw. Rückbildung der pathologischen Produkte über außerordentlich lange Zeiträume hinzieht. Am wenigsten charakteristische Merkmale bietet der chronische Tracheal- und Lungenrotz dar. Er entzieht sich deshalb besonders häufig der Erkennung seitens der Tierärzte oder Pfleger und Besitzer von Pferden. Hier muß die ätiologische Diagnose einsetzen, für deren Ausführung die Kenntnis des Rotzbazillus notwendig ist.

Beim Esel verläuft die Krankheit ähnlich wie beim Pferde, sowohl in der akuten wie chronischen Form.

Der Rotzbazillus. Morphologie und Biologie. Der Rotzbazillus ist ein kleines Stäbchen mit leicht abgerundeten Ecken. Seine Länge schwankt zwischen 3 und 4 μ, während seine Breite 0·5—0·75 μ beträgt. Das Stäbchen ist unbeweglich und besitzt weder Geißeln, noch ist es imstande, Sporen zu bilden. Die Färbung gelingt leicht mit den gewöhnlichen Farbstoffen. Bei Färbung mit *Löfflers* Methylenblau tritt zuweilen Polfärbung auf, außerdem sieht man bei Benutzung dieser Farbflüssigkeit, wie die färbbare Substanz der Bakterien in Form von kleinsten Körnchen im Innern der Bazillen angeordnet ist, ganz ähnlich, wie das bei den Diphtherie- und Tuberkelbazillen fast regelmäßig beobachtet wird. Die Rotzbazillen liegen nicht nur in Präparaten, die aus dem Tierkörper hergestellt sind, sondern auch in den aus Kulturen gewonnenen, häufig zu zweien zusammen entweder vor- oder nebeneinander. Sie sind nach *Gram* nicht färbbar. Ihre Darstellung in Schnitten gelingt nach jeder der Universalfärbemethoden. *Löffler* empfiehlt, bei Benutzung seiner Methode der differenzierenden dünnen Essigsäurelösung noch etwas Tropaeolin 00 zuzusetzen.

Kulturelles Verhalten. Die Züchtung der Rotzbazillen aus dem Tierkörper in erster Generation ist oft nicht leicht, da dieselben sich erst an die künstlichen Nährböden gewöhnen müssen. Hat man erst einmal Kulturen erzielt und sie in einigen Generationen fortgezüchtet, so pflegen sie auf allen Bakterien-Nährböden gut zu gedeihen, vorausgesetzt, daß das Temperaturoptimum von 33—37° C vorhanden ist und genügender Sauerstoffzu-

tritt ermöglicht wird. Die Rotzbazillen sind Aërobier; sie bevorzugen eine neutrale, höchstens schwach alkalische Reaktion, gedeihen aber auf einigen Nährböden auch ganz gut bei leicht saurer Beschaffenheit derselben. Glyzerinzusatz wird von einigen Autoren als wachstumbefördernd betrachtet. Auf Agar entwickeln sich kleine graue, anfangs durchscheinende Kolonieen, die nach mehrtägigem Wachstum konfluieren. Es entstehen so auf der Oberfläche Kulturrasen, die eine zähschleimige Beschaffenheit aufweisen. Je älter die Kulturen werden, desto mehr gewinnen sie einen Stich ins Gelblichbraune. Ein sehr zusagendes Nährmedium ist das Blutserum. Auf ihm entwickeln sich tröpfchenartige Kolonieen der Rotzbazillen. Sie sind anfangs transparent, werden aber nach mehreren Tagen milchig getrübt. Auf Kartoffeln findet eine üppige Vermehrung des Bac. mallei statt. Die Oberfläche dieses Substrats ist überzogen von einem anfangs gelblichen, später rötlichen Belag. Die Kulturmasse erscheint wie eine transparente, zähschleimige Flüssigkeit und kann mit einer dünn aufgestrichenen Honigschicht verglichen werden. Wenn der Säuregrad der Kartoffeln zu stark ist, ist die Entwicklung der Rotzbazillen nur eine langsame und kümmerliche oder kann sogar ganz ausbleiben. Es sei hier bemerkt, daß auf der Kartoffel auch einige andere Bakterien ganz ähnlich wie der Rotzbazillus wachsen, z. B. der Bac. pyocyaneus, so daß man also differentialdiagnostische Schlüsse aus dem Kartoffelwachstum kaum ziehen kann. Auf der Oberfläche der Gelatineplatten bilden sich weißlichgraue Auflagerungen, ohne daß es zu einer Verflüssigung dieses Nährsubstrates kommt. Das Wachstum ist ein außerordentlich langsames und wird auch bei längerer Aufbewahrung der Kulturen nie üppig. Die einzelnen Kolonieen sind häufig von einem zarten Hofe umgeben. Auch an den in der Tiefe liegenden Kolonieen ist ein leicht granuliertes Zentrum zu bemerken, welches von einem strahligen Rand umgeben wird. Die Farbe der tiefen Kolonieen unterscheidet sich kaum von derjenigen oberflächlich gelegener. In Bouillon tritt zunächst eine gleichmäßige Trübung ein, nach einigen Tagen kommt es zur Bildung eines starken Bodensatzes und zur Entstehung eines Häutchens von schleimiger Beschaffenheit. Mit zunehmendem Alter wird die Kultur dunkelfarbig. Milch wird durch das Wachstum der Rotzbazillen zum Gerinnen gebracht; in ihr werden ebenso wie in Lakmusmolke Säuren gebildet.

Die Widerstandsfähigkeit der Rotzbazillen gegen äußere schädigende Einflüsse ist keine sehr große. Zwar sind die Erreger des Rotzes in künstlichen Kulturen, wenn dieselben eingeschmolzen, vor Licht geschützt, bei niederer Temperatur aufbewahrt werden, monate-, ja jahrelang haltbar, aber sobald physikalische und chemische Faktoren schädigend auf sie einwirken, gehen die Rotzbazillen ziemlich rasch zugrunde. Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer Resistenz nicht erheblich von den vegetativen Formen der meisten Bakterien. Bei Einwirkung von Sonnenlicht sterben sie spätestens innerhalb 24 Stunden ab. Erwärmung auf 60° C tötet Rotzkulturen innerhalb zwei Stunden, Erwärmung auf 70° C innerhalb 1 Stunde sicher ab. Bei Eintrocknungsversuchen hängt viel von dem Medium ab, in dem die Bakterien enthalten sind. In Eiter und Blut hält sich der Bac. mallei erheblich länger, als wenn er in Wasser oder anderen nicht eiweißhaltigen Flüssigkeiten suspendiert ist. Bei der Eintrocknung der genannten Sekrete bildet sich eben eine Schicht an der *Resistenz.*

Oberfläche, welche die Verdunstung der Feuchtigkeit in der Tiefe, wo sich nun die Bakterien halten können, verhindert. In den inneren Organen von Rotzkadavern erfolgt unter dem Konkurrenzkampf mit Fäulnisbakterien ein ziemlich rasches Zugrundegehen der Rotzbazillen. Auch der Einwirkung chemischer Mittel leisten sie wenig Widerstand. So tötet sie $1^0/_{00}$iges Sublimat in 15 Minuten, $5^0/_0$ige Karbolsäure in 30 Minuten ab. Empfehlenswerte Desinfektionsmittel bei Rotz sind auch Schwefelsäure, Kresol, Chlorkalk und Kalkmilch. Gerade die letzteren sind für die Desinfektion von Stallräumen recht brauchbar.

Tierpathogenität. Wenn wir die Tierpathogenität und das Vorkommen des Rotzes bei den verschiedenen Tierarten einer Betrachtung unterwerfen, so finden wir, daß Rinder, Ratten, Schweine, Vögel und Kaltblüter weder spontan noch experimentell rotzkrank werden. Auch bei Schafen kommt der Rotz spontan nicht vor. Spritzt man diesen Tieren Rotzbazillen subkutan, intraperitoneal oder intravenös ein, so geht der einverleibte Infektionsstoff entweder zugrunde oder ruft lokale, in Heilung übergehende Prozesse hervor. Ziegen und Katzen sind spontan für Rotz empfänglich und können auch durch Einverleibung von Reinkulturen dieser Bakterien infiziert werden. Auch Löwen, Tiger und Leoparden erkranken wenn sie mit Fleisch rotziger Tiere gefüttert werden. Bei Hunden wird diese Infektionskrankheit unter natürlichen Verhältnissen selten beobachtet, dasselbe gilt für Kaninchen. Auch bei experimenteller Infektion erweisen sich Hunde und Kaninchen nur sehr unregelmäßig empfänglich. Bei Igeln ist spontane und experimentelle Rotzinfektion möglich.

Von den kleineren Laboratoriumstieren ist das bei weitem für experimentelle Infektion empfänglichste das Meerschweinchen; es ist daher zu diagnostischen Impfungen vorwiegend geeignet. Nach subkutaner Injektion entsteht an der Impfstelle ein teigiges Infiltrat, das nach ungefähr einer Woche in ein schankröses Geschwür übergeht. Es bilden sich ferner Stränge in der Bauchhaut, die regionären Lymphdrüsen sind vergrößert und gehen nach einiger Zeit in Vereiterung über. Besonders charakteristisch ist ein entzündlicher Prozeß, welcher sich in der Tunica vaginalis der Hoden abspielt. Dieses Bindegewebsblatt wird von dem Rotzbazillus invadiert, was eine kleinzellige Infiltration mit fibrösen Auflagerungen zur Folge hat. Die Tunica vaginalis wird an das Skrotum fixiert und verhindert so ein Zurücktreten der Hoden in die Bauchhöhle, wo sie bei gesunden Tieren meist gelagert sind. Nach der eitrigen Einschmelzung der Hüllen des Hodens kommt es zum Durchbruch des Eiters nach außen. Bei den gestorbenen Tieren findet sich außer den beschriebenen Veränderungen eine mehr oder minder stark vergrößerte Milz. Sie sowohl wie Lunge und Leber sind von gelblichen Knötchen durchsetzt, die sich von den bei chronischer Pestinfektion auftretenden makroskopisch selbst von Geübten nur sehr schwer unterscheiden lassen. Je nach der Virulenz der Kulturen erfolgt der Tod der Tiere in 10 Tagen bis 4—6 Wochen.

Während die Hausmaus und weißen Mäuse so gut wie unempfänglich für die Infektion mit Rotzbazillen sind, lassen sich die Feldmaus, ferner die Wald- und Wühlmaus sowie Ziesel durch Rotzbazillen leicht infizieren. Es kommt bei subkutaner Einverleibung an der Impfstelle zu Lymphangitis und Lymphadenitis. Bei den ge-

storbenen Tieren findet sich die Milz stark vergrößert und ebenso wie die Leber und Lunge von Knötchen durchsetzt, welche zahlreiche Rotzbakterien enthalten.

Virulenz. Wie bei den meisten Bakterienarten findet auch bei den Rotzbazillen durch langdauernde Züchtung auf künstlichen Nährböden eine Verminderung der Virulenz statt. Wir verfügen bis jetzt aber über keine zuverlässigen Methoden, um willkürlich die Virulenz der Rotzbazillen sicher und gleichmäßig abzuschwächen. Es gelingt zuweilen zwar, durch chemische oder physikalische Einflüsse eine Herabsetzung der Virulenz herbeizuführen, indessen lassen diese Mittel häufig im Stich und es ist auch noch nicht gelungen, eine Kultur von so geringer Virulenz zu züchten, daß dieselbe als zuverlässiger und unschädlicher Impfstoff zu Immunisierungszwecken benutzt werden könnte. Wenig virulente Kulturen lassen sich durch häufige Tierpassagen in ihrer Pathogenität steigern, aber es sind die Tierpassagen keineswegs ein sicheres Verfahren, um bei einmal abgeschwächten Kulturen wieder die ursprüngliche Virulenz herzustellen.

Rotzdiagnose. Wenn man von den typischen Fällen absieht, so kann die klinische Rotzdiagnose bei Menschen wie bei Pferden außerordentlich schwierig sein, namentlich zu Beginn der Krankheit oder in leicht verlaufenden Fällen. Hier muß die ätiologische Diagnose zur Ergänzung der klinischen herangezogen werden. Sie kann erbracht werden einmal durch den Nachweis der Erreger selbst und zweitens durch spezifische Reaktionen, die Malleinreaktion und die Agglutination.

Was zunächst den Nachweis der Rotzbazillen in den Absonderungen oder dem Gewebe, soweit sie von rotzkranken Tieren stammen, betrifft, so gelingt es so gut wie nie, auf Grund von mikroskopischen Präparaten die Diagnose Rotz zu stellen. Diese Bakterien finden sich fast immer in den pathologischen Produkten, mag es sich nun um Eiter, Drüsensubstanz oder Rotzknötchen handeln, in so geringer Menge, daß man mittelst des mikroskopischen Präparates wohl nie imstande ist, die Rotzbakterien zu erkennen. Mehr leisten für die Diagnostik schon die Kulturmethoden, wenn Material vorhanden ist, dem keine fremden, rasch wachsenden Bakterien beigemengt sind, wie Punktionsflüssigkeit aus den Kehlgangsdrüsen, exstirpierte Drüsensubstanz und ähnliches. Die zuverlässigste Methode für den Nachweis der Rotzbazillen selbst ist aber die Impfung von männlichen Meerschweinchen: Es wird das verdächtige Material einer Anzahl von Tieren subkutan und anderen intraperitoneal einverleibt. Aus den charakteristischen, oben geschilderten Veränderungen sowie durch die Züchtungsversuche, die mit dem Eiter, Milzknötchen usw. der gestorbenen Tiere anzustellen sind, wird sich die Diagnose erbringen lassen. Um ganz sicher zu gehen, wird man in wichtigen Fällen die aus den Versuchstieren kultivierten Bakterien mittelst der Agglutinationsprobe identifizieren. Da die Impfkrankheit beim Meerschweinchen oft recht langsam verläuft, so muß man die Tiere unter Umständen mehrere Monate in Beobachtung halten.

Malleinprobe. Ein spezifisches Diagnostikum besitzen wir im Mallein. Unter diesem Namen werden verschiedene Präparate dargestellt und in den Handel gebracht, für deren Anwendung das der Benutzung des Tuberculinum Kochii entlehnte Prinzip vorbildlich ist: Die rotzkranken Tiere sind viel empfänglicher für die Einverleibung des in den Rotzbazillen enthaltenen Giftes,

als gesunde Tiere. Sie reagieren auf Dosen, die bei gesunden Individuen keinerlei Störung hervorrufen, mit Fieber, Abgeschlagenheit, Freßunlust und lokalen Infiltraten. Es kommt also zu einer Reaktion, welche die größte Ähnlichkeit mit der Tuberkulinreaktion tuberkulöser Menschen oder Tiere hat. Das Fieber beginnt 6—8 Stunden nach der Injektion und dauert etwa 24 Stunden Die Bestimmung der Dosis ist nicht leicht. Umfangreiche Versuche haben ergeben, daß für jedes Malleinpräparat die Dosis, welche bei einem Pferd von mittlerem Körpergewicht in Anwendung zu bringen ist, festgestellt werden muß. Bei der Anstellung der Malleinprobe in der Praxis ist es notwendig, die Temperatur der Pferde bereits 24 Stunden vor der Injektion zu messen, und zwar dreistündlich. Die Pferde werden ruhig im Stall gehalten. Nur wenn die Temperatursteigerung mindestens 24 Stunden anhält und 40° C überschritten hat, kann die Reaktion als positiv betrachtet werden. Bei fiebernden Tieren ist die Anwendung des Malleins, weil von unsicheren Resultaten gefolgt, kontraindiziert, ebenso bei sehr vorgeschrittenen Rotzerkrankungen. Die Herstellung des Malleins, dessen wirksames Prinzip die in den Rotzbazillen selbst enthaltenen und, sei es durch Zerkleinerung oder durch Auslaugung in die Flüssigkeit übergehenden Substanzen sind, geschieht am besten in folgender Weise. Bouillonkulturen werden mehrere Monate bei 37° C gezüchtet und dann, nachdem ihre Reinheit festgestellt ist, mehrere Stunden auf 80 bis 100° C erhitzt und so von lebenden Keimen befreit. Um ein gleichmäßiges Präparat zu erhalten, filtriert man die Kulturen durch Tonzellen und versetzt sie zum Zwecke der Konservierung mit Glyzerin.

Wenn man nach diesen Gesichtspunkten rotzverdächtige Pferde der Malleinprobe unterwirft, so gelingt es in einem großen Prozentsatz der Fälle, auch bei den latenten und leicht verlaufenden Erkrankungen den Rotz festzustellen. Es gibt allerdings auch Gegner der Anwendung des Malleins, die behaupten, daß einerseits Tiere, die typisch reagiert haben, keine rotzigen Veränderungen irgendwelcher Art in ihrem Körper aufweisen, wenn sie unmittelbar darauf getötet und obduziert werden, und daß andrerseits Tiere, die bei der Obduktion ausgesprochen rotzige Veränderungen in den Organen haben, oft nur unsichere und zweifelhafte Reaktionen während des Lebens gaben. Wenngleich die Zahl der Fälle, bei denen diese Behauptungen der Malleingegner sich als zutreffend erweisen, nur eine geringe ist, so ist doch zur Ergänzung der Rotzdiagnose die Agglutination nicht zu entbehren.

Agglutinationsreaktion. Zur Ausführung der Agglutination stellt man sich eine Testflüssigkeit her, welche nach Analogie der für die Agglutination der Tuberkelbazillen empfohlenen Flüssigkeit gewonnen ist. Die Rotzbazillen werden getrocknet, fein verrieben und mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Die gleichmäßig opake Flüssigkeit, die sich nach mehreren Tagen über einem weißlichen Bodensatz bildet, wird abdekantiert. Diese Testflüssigkeit wird mit Phenol versetzt und stellt also eine karbolisierte Emulsion der allerkleinsten Trümmer der Rotzbazillen dar. Ebenso wie bei den Agglutionsversuchen mit Tuberkelbazillen, handelt es sich auch hier nicht um eine eigentliche Agglutination, sondern mehr um Präzipitation, denn die echte Agglutination besteht in einer Zusammenballung der in ihrer Form erhaltenen Bakterien. Der Versuch wird in der Weise angesetzt, daß in jedes Röhrchen 5 *ccm* der im Verhältnis

1 : 100 mit physiologischer Kochsalzlösung versetzten Flüssigkeit eingefüllt werden. Den einzelnen Röhrchen werden abgestufte Mengen Serum zugesetzt, die Mischungen kommen auf 24 Stunden in den Thermostaten und nach Ablauf dieser Zeit wird festgestellt, in welchen Röhrchen sich ein Niederschlag gebildet hat. Nur da, wo völlige Klärung der Flüssigkeit erfolgt ist, ist ein positiver Ausfall der Reaktion zu verzeichnen. Bei der Beurteilung der Probe ist nie zu vergessen, daß normales Pferdeserum unter Umständen bis zur Verdünnung 1 : 250 agglutinierend wirkt. Man muß also für einen positiven Ausfall der Probe mindestens einen Titer 1 : 500 verlangen. Bei rotzigen Pferden pflegt derselbe allerdings meist erheblich höher zu sein: 1 : 1000, 2000, ja bis zu 5000 und 10000. Als Ergänzung der Malleinprobe ist die Agglutination ein gutes Hilfsmittel zur Erkennung des Rotzes. Sie wird außerdem angewandt zur Differenzierung der Rotzkulturen von den rotzähnlichen Bakterien. Durch intravenöse Vorbehandlung von Pferden mit den zertrümmerten abgetöteten Bakterien läßt sich nämlich ein hochwertig agglutinierendes Serum herstellen, das zur Differenzierung der Kulturen dient.

Epidemiologie.

Der Rotz ist eine außerordentlich ansteckende Krankheit, welche sich seuchenhaft unter den Einhufern ausbreitet. Die Übertragung der Seuche von den kranken auf die gesunden Tiere findet hauptsächlich in den Stallungen statt, sei es durch direkten Kontakt der nebeneinander stehenden Tiere, sei es durch infizierte Gegenstände, z. B. Eimer, Krippen u. dgl. Am infektiösesten sind zweifellos die akuten Rotzfälle, namentlich wenn starker Ausfluß aus der Nase und aus Eiterbeulen der Haut und Trachea besteht. Aber für die Ausbreitung der Krankheit, besonders auch für die Übertragung auf den Menschen, sind am gefährlichsten die leicht oder chronisch verlaufenden Fälle, bei welchen die Krankheit nicht als Rotz erkannt wird. Die Erfahrung zeigt, daß der Rotz aus infizierten Pferdebeständen, wenn keine energischen Maßregeln ergriffen werden, nicht leicht wieder verschwindet. Sobald gesunde Pferde in Stallungen gebracht werden, in denen vor nicht langer Zeit rotzkranke Tiere gestanden haben, besteht stets die Gefahr, daß sie infiziert werden. So erhält sich jahraus jahrein diese für die Landwirtschaft und Pferdezucht wirtschaftlich so außerordentlich wichtige und gefährliche Pferdekrankheit. In den letzten Jahrzehnten hat sich allerdings dank der Möglichkeit, die Krankheit auf Grund der bakteriologischen Forschungsergebnisse besser zu bekämpfen, eine Abnahme des Rotzes in Deutschland überall bemerklich gemacht.

Prophylaxis und Bekämpfung des Rotzes unter den Pferden.

Die Vorbedingung für eine systematische Bekämpfung und Tilgung des Rotzes unter den Pferdebeständen ist eine frühzeitige und sichere Erkennung der Krankheit. Da bei alleiniger Anwendung der klinischen Untersuchungsmethoden viele Fälle von Rotz unerkannt bleiben würden, so ist es stets notwendig, die ätiologische Diagnose mittelst der bakteriologischen Untersuchungsverfahren einzuleiten. Der Nachweis der Erreger selbst ist bei vielen Fällen von sogenanntem okkulten Rotz, der sich meist in der Lunge und mit nur geringen lokalen Erscheinungen abspielt, namentlich dann, wenn kein Sekret, das nach außen entleert wird, vorhanden ist, oft sehr schwierig oder gelingt überhaupt nicht. In allen Fällen, wo verdächtiges Material zu erhalten ist, ist natürlich damit der Tierversuch an männlichen Meerschweinchen einzuleiten.

Der Rotz unterliegt den Bestimmungen des Reichs-Viehseuchengesetzes und, soweit es den Rotz des Menschen betrifft, denjenigen des

Reichs-Seuchengesetzes. Für alle Rotzfälle und rotzverdächtigen Erkrankungen ist die Anzeigepflicht vorgeschrieben; außerdem wird, sobald der Rotz in einem Bestande festgestellt ist, dies öffentlich bekannt gemacht. Die Maßnahmen, welche des weiteren getroffen werden, schließen sich im allgemeinen an das von *Nocard* zuerst empfohlene System der Rotzbekämpfung an. Alle mit manifestem Rotz behafteten Pferde werden sobald wie möglich getötet. Bei den krankheits- und ansteckungsverdächtigen Pferden wird zweimal, und zwar in Zwischenräumen von einer Woche die Malleinprobe vorgenommen. Mittelst der zweiten Injektion gelingt es oft noch den Rotz nachzuweisen, wo die erste im Stich gelassen hatte. Zur Ergänzung der Malleinprobe kann das Agglutinationsverfahren mit Erfolg herangezogen werden. Als ansteckungsverdächtig müssen sämtliche Pferde betrachtet werden, welche sich in derselben Stallung mit den erkrankten befinden oder in letzter Zeit mit ihnen in Berührung gekommen sind. Diejenigen Pferde, welche auf Mallein nicht reagiert haben und auch keine spezifisch erhöhte Agglutinationskraft ihres Blutes auf Rotzbazillen besitzen, werden von den übrigen getrennt und in besonderen Stallungen untergebracht, während alle Pferde, welche reagiert haben, in einem besonderen Stalle abgesondert und dauernd beobachtet werden. Sobald ein Tier manifeste Symptome des Rotzes zeigt, wird es getötet. Nach einigen Monaten wird die Malleinprobe bei allen isolierten Pferden wiederholt und die Überführung der gesund gebliebenen Tiere zu den übrigen gesunden eingeleitet. Zur Ergänzung dieser Maßnahmen ist eine gründliche Desinfektion des Stalles, der Spreu, Krippen, Tränkeimer und Futtergefäße notwendig und mindestens in jedem Monat einmal zu wiederholen. Es wird bei Befolgung der hier skizzierten Vorschriften in den meisten Fällen gelingen, ohne große Opfer an wertvollem Pferdematerial eine Tilgung des Rotzes unter den befallenen Beständen herbeizuführen.

Maßnahmen gegen den Rotz des Menschen.

Die Verhütung und Bekämpfung der Rotzkrankheit beim Menschen wird zum Teil durch die veterinärpolizeilichen Maßnahmen mitbewirkt. Je weniger Rotz bei Pferden vorkommt, desto seltener wird auch die Gelegenheit für den Menschen, sich mit Rotz zu infizieren. Wegen der großen Ansteckungsfähigkeit der Krankheit ist auf Grund der Bestimmungen des Seuchengesetzes Anzeigepflicht für jeden Rotz- und rotzverdächtigen Krankheitsfall beim Menschen vorgesehen. Die Kranken werden abgesondert, ihre Umgebung beobachtet. Eine gründliche Desinfektion der Sekrete des Kranken während des Verlaufs der Krankheit sowie am Ende der letzteren, die Desinfektion aller Gebrauchsgegenstände und der Wohnung des Erkrankten ist unerläßlich. Alle, welche mit der Pflege von rotzkranken Pferden und Menschen zu tun haben, also besonders Ärzte, Tierärzte, Krankenpfleger, müssen sich der Gefahren ihres Berufes gerade bei dieser Krankheit besonders bewußt sein. Auch in Laboratorien, in welchen mit Rotz gearbeitet wird, sind bereits eine ganze Anzahl beklagenswerter Infektionen vorgekommen, namentlich bei Tierversuchen. Es bestehen infolgedessen besondere Vorschriften für das Arbeiten und den Verkehr mit Rotzerregern, die nicht peinlich genug innegehalten werden können.

Immunität.

Die Immunität gegen Rotz kann eine natürliche oder erworbene sein. Natürliche Unempfänglichkeit besitzen die oben bei dem Abschnitt über die Tierpathogenität aufgeführten Tierarten, bei denen Rotzinfektion weder spontan beobachtet, noch experimentell erzielt wird. Zwischen

diesen ganz unempfänglichen und den hochempfänglichen Tierspecies und dem Menschen gibt es verschiedene Übergänge, deren oben auch bereits gedacht ist. Die erworbene Immunität kann zurückbleiben nach dem Überstehen der Krankheit. Man muß annehmen, daß die leichten Formen von Rotz bei Pferden, Eseln und beim Menschen auf eine geringere Empfänglichkeit der betreffenden Individuen für die Rotzinfektion zurückzuführen sind und daß durch das Überstehen der Krankheit diese schon vorhandene relative Immunität gesteigert wird. Durch die Toxine des Rotzbazillus (z. B. das Mallein) oder durch abgetötete Bakterienleiber läßt sich dagegen selbst durch lange Vorbehandlung und Verwendung hoher Dosen eine Immunität gegen die lebenden Infektionserreger nicht erzielen. Es ist bis jetzt auch noch nicht gelungen, im Serum von Tieren, welche den Rotz überstanden hatten oder mit spezifischen Rotzpräparaten vorbehandelt waren, spezifische Schutzstoffe nachzuweisen. Dagegen treten Agglutinine und Präzipitine bei rotzkranken Tieren oder solchen, welche mit Rotzbazillen oder deren Derivaten subkutan oder intravenös vorbehandelt sind, auf.

Daß die Darstellung eines abgeschwächten Rotzvirus, welches als Vaccin dienen könnte, bis jetzt noch nicht gelungen ist, wurde bereits erwähnt.

---

32. VORLESUNG.

Diphtherie.

Geschichtliches. Altertum.

Es kann kaum einem Zweifel unterliegen, daß die Diphtherie bereits im Altertum ihre Opfer unter den Kindern gefordert hat. So beschreibt *Sokrates* eine bösartige Form der Angina und sagt von ihr, daß sie besonders im Kindesalter zu fürchten sei. Auch *Aretaeus* von Kappadokien gibt die Beschreibung einer Krankheit, die wohl im allgemeinen auf die Diphtherie, wie wir sie heute abgrenzen, zutreffen dürfte. Sie wurde von ihm als ägyptisches oder syrisches Geschwür bezeichnet, weil sie in diesen Ländern besonders verbreitet war und von hier aus gelegentlich nach Europa eingeschleppt wurde.

Mittelalter und neuere Zeit.

Im Mittelalter ist erst mit dem Aufblühen der italienischen Ärzteschule und später durch *Morgagni* das Interesse der Ärzte an der Diphtherie erwacht. Gegen Ende des 16. und 17. Jahrhunderts herrschte in Spanien eine sehr mörderische Epidemie, welche vornehmlich Kinder, aber auch Erwachsene ergriff und unter der Bezeichnung „morbo soffocante“ bei den italienischen Ärzten vielfach Erwähnung findet. *Sydenham*, der große englische Arzt, hat die Diphtherie zuerst klinisch und pathologisch-anatomisch genauer studiert. Seine Beschreibungen treffen allerdings zum Teil auf andere Krankheitsformen zu, die sicher mit der Diphtherie nichts zu tun haben. Er faßte die Krankheit als eine rein lokale Affektion des Rachens auf und mußte an dieser irrigen Meinung scheitern, als er ein klinisches Bild der Diphtherie entwerfen wollte. Auch im Laufe des 17. und 18. Jahrhunderts ist man in der Erforschung nicht viel weiter gekommen. Es lag das vor allem daran, daß man die Angina maligna und den sogenannten Krupp voneinander trennen wollte. Erst *Bretonneau* war es vorbehalten, die Zusammengehörigkeit und die ätiologische Einheit beider Krankheiten nach dem damaligen Stande der Wissenschaft zu beweisen und zu präzisieren. Er bezeichnete die Krankheit, welche wir heute Diphtherie nennen, als Diphtheritis, d. h. eine Entzündung der διφθέρα (Gerbhaut), die sich ja bei den diphtherischen Erkrankungen des Rachens und Larynx bildet. *Bretonneau* erkannte bereits, daß die sogen. „Scharlachdiphtheritis“ von der echten Diphtherie abzugrenzen ist, namentlich weil sie eine andere Ätiologie hat, und faßte sie bereits als eine Begleiterscheinung der Scharlachinfektion auf. *Troussaut* führte zuerst das Wort

„Diphtherie“ ein, um durch diese Bezeichnung zum Ausdruck zu bringen, daß es sich nicht um einen lokalen Krankheitsprozeß, um eine Entzündung einer kranken Membran des Rachens handle, sondern um eine allgemeine Erkrankung, welche ihre Eintrittspforte im Rachen hat. Er erkannte bereits, daß von dieser Eintrittspforte aus die supponierten Erreger in die Schleimhaut und die Tiefe des Gewebes der Tonsillen eindringen und von hier aus durch ihre Giftwirkung das Krankheitsbild der Diphtherie hervorrufen.

Anschauungen der Anatomen über Krupp und Diphtherie im 18. und 19. Jahrhundert.

Auf die raschen Fortschritte, welche die pathologische Anatomie im 18. und 19. Jahrhundert machte, ist es wohl zurückzuführen, daß das über der Diphtherie lagernde Dunkel während dieser Zeit vorwiegend von den Anatomen zu lichten versucht wurde. Es entstand um diese Zeit ein Streit über das Zustandekommen der diphtherischen Membran. Die pathologischen Anatomen, namentlich *Virchow*, wollten Unterschiede zwischen den bei Krupp und den bei Diphtherie vorhandenen Membranen beobachtet haben und daraufhin aufs neue eine Trennung beider Krankheitsprozesse befürworten. *Virchow* unterschied bekanntlich drei Entzündungsformen, die katarrhalische, die kruppöse und die diphtherische. Bei der kruppösen Form der Entzündung bilden sich leicht ablösbare Membranen, während bei den diphtherischen die Membranen mit der Unterlage zusammenhängen, so daß sie nur mit Gewalt und unter Herbeiführung einer Trennung der Gewebskontinuität losgelöst werden können. Das Spezifische der diphtherischen Entzündung sollte eben die Nekrose der Schleimhaut sein, wodurch die Membranbildung herbeigeführt wird, während die kruppösen Membranen im wesentlichen durch eine Ausschwitzung von Fibrin zustande kommen. Diese Trennung von Krupp und Diphtherie, welche vom rein pathologisch-anatomischen Standpunkt aus gerechtfertigt erscheinen mag, hat weder zur Klärung der Ätiologie der Diphtherie beigetragen, noch ist sie heute aufrecht zu erhalten.

Experimentelle und klinische Forschung im 19. Jahrhundert.

Es wurden in der Zeit vor der *Koch*schen Entdeckung der festen Nährböden bereits Versuche gemacht, experimentell an Tieren die Frage zu klären, inwieweit die Entstehung der kruppösen oder diphtherischen Entzündung verschiedenen Krankheitsformen beim Menschen entspricht, aber diese Versuche haben ebensowenig zur Entscheidung der pathologisch-anatomischen Streitfrage geführt, wie sie die Ätiologie der Krankheit aufgeklärt haben. Man war im Gegenteil auf Grund dieser Versuche eher geneigt, die Diphtherie gar nicht als eine spezifische Infektionskrankheit mit einheitlicher Ätiologie aufzufassen, und sie vielmehr einer polybakteriellen Ursache zuzuschreiben. Daß dieser Standpunkt auch von den Klinikern vielfach geteilt wurde, geht aus den Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin in Wiesbaden aus dem Jahre 1883 hervor. *Gerhardt* faßte die Anschauungen der Mehrzahl der dort anwesenden Ärzte auf Grund der stattgefundenen Diskussion in die Worte zusammen, daß „nicht gerade eine Pilzform, sondern daß mehrere Diphtherie erzeugen können und die Unterschiede der Erkrankungsformen wesentlich in diesen verschiedenen Pilzformen begründet sind“. Um diese Zeit trat *Klebs* mit der Beobachtung an die Öffentlichkeit, daß eigenartige Stäbchen in den Schnitten durch Diphtheriemembranen ziemlich konstant gefunden würden. Es ist wohl kaum zweifelhaft, daß *Klebs* hier die Diphtheriebazillen gesehen hat. Es war ihm bei dem damaligen Stande der Wissenschaft allerdings nicht möglich, ihre ätiologische Be-

deutung zu erweisen. Diese wurde schon wahrscheinlicher, als es *Koch* gelang, die Morphologie dieser Stäbchen durch mikrophotographische Aufnahmen genauer zu präzisieren.

Löfflersche Studien zur Ätiologie der Diphtherie.

Auf *Kochs* Anregung hin unternahm es *Löffler*, diese in den Diphtheriemembranen nachgewiesenen Stäbchen näher zu studieren und durch Benutzung der neuen Methoden ihre ätiologische Bedeutung nachzuweisen. Es gelang *Löffler* in zahlreichen Fällen von Diphtherie, dieselben Bakterien, welche *Koch* in Mikrophotogrammen gefunden hatte, zu züchten. Er fand sie in typischen Fällen häufig in Reinkultur, meist aber daneben auch Streptokokken und andere Bakterien. Obwohl er durch Kontrolluntersuchungen bei Geflügel- und Kälberdiphtherie — Krankheiten, welche von der menschlichen Diphtherie völlig verschieden sind — und durch Untersuchungen bei andersartigen Erkrankungen des Menschen, z. B. der Scharlachdiphtherie, die Spezifizität des Diphtheriebazillus für die Diphtherie nachweisen konnte, so drückte er sich doch bezüglich der ätiologischen Bedeutung der Bazillen recht vorsichtig aus, denn es war ihm gelungen, auch bei gesunden Menschen in der Mundhöhle Diphtheriebazillen durch das Züchtungsverfahren nachzuweisen. Die Nachprüfung und das nähere Studium der Diphtherie haben die *Löffler*schen Befunde durchaus bestätigt. Sie haben gezeigt, daß auch bei gesunden Menschen Diphtheriebazillen vorkommen können, ohne daß dadurch die ätiologische Bedeutung der *Löffler*schen Bazillen für die Diphtherie irgendwie erschüttert werden könnte.

Ein weiterer Fortschritt bezüglich unserer Kenntnisse des Wesens der Diphtherie wurde erzielt, als es *Roux* und *Yersin* sowie unabhängig von ihnen *Löffler* gelang, das krankmachende Agens der Diphtheriebazillen, das Diphtherietoxin, in flüssigen Kulturen nachzuweisen. Damit war *Behring* die Möglichkeit gegeben, durch zielbewußte Untersuchungen ein Heilmittel gegen die Diphtherie zu finden, denn dieses, das Diphtherie-Antitoxin, kann nur gewonnen werden dadurch, daß Tiere mit dem Diphtherietoxin immunisiert werden. Durch die Erfolge, welche das Diphtherie-Antitoxin als Heilmittel erzielt hat, ist zugleich der Kreis der Beweisführung für die alleinige ätiologische Bedeutung des Diphtheriebazillus geschlossen worden.

Klinisch verschiedene Formen der Diphtherie.

Wenn wir in folgendem in Kürze ein Bild der klinischen Erscheinungen und des Verlaufes der Diphtherie sowie der von ihr gesetzten pathologischen Veränderungen entwerfen, so geschieht es wesentlich vom Gesichtspunkte der ätiologischen Forschung aus. *Baginsky* hat vorgeschlagen, die Diphtherieerkrankungen nach 3 Formen zu unterscheiden, je nachdem es sich handelt: 1. um eine einfache lokalisierte diphtherische Affektion oder 2. um die diphtherische, durch Toxine bedingte Allgemeinerkrankung oder 3. um die septische Diphtherie.

Bei der einfachen lokalisierten diphtherischen Affektion pflegen die Allgemeinerscheinungen gering zu sein. Es besteht mäßiges Fieber mit beschleunigtem Puls, Appetitlosigkeit und Kopfschmerzen. Die Patienten klagen außerdem über Halsschmerzen, namentlich beim Essen; diese Beschwerden sind auf die lokale Erkrankung, die sich meist auf den geschwollenen Tonsillen und den angrenzenden Teilen des Rachens abspielt, zurückzuführen. Betrachtet man den Rachen genauer, so zeigt sich ein grauweißer Belag, der bis in die Buchten der Tonsillen hineingeht. Meistens finden sich auch an den Gaumenbögen und

den angrenzenden Teilen des Pharynx Beläge. Der Verlauf der Krankheit ist ein leichter. Sobald sich die Membranen abgelöst haben, pflegt die Temperatur zur Norm abzufallen. Wir haben hier also das Bild einer verhältnismäßig leichten Erkrankung vor uns, die im wesentlichen nur lokale Erscheinungen setzt.

Bei der diphtherischen Allgemeinerkrankung ist das Fieber von Anfang an hoch. Der Kranke ist außerordentlich unruhig und wird von Delirien gequält. Der Puls ist stark beschleunigt. Die Lokalerscheinungen sind viel stärker, der Prozeß hat von vornherein die Neigung, sich im ganzen Rachenraum, von dort auf den Larynx und die Nase auszubreiten. Es kommt infolgedessen zu dyspnoischen Erscheinungen. Der Puls wird unruhig, es tritt Atemnot und Cyanose ein, und durch Suffokation oder die Wirkung des Diphtherietoxins auf das Herz erfolgt der Tod.

Septische Diphtherie.

Bei der septischen Diphtherie ist das Krankheitsbild von Anfang an ein noch erheblich schwereres. Die Beläge im Pharynx haben nicht nur die Neigung, sich rasch auszubreiten, sondern auch zu zerfallen. Die nekrotischen Massen zersetzen sich und führen so zur Entstehung stinkender Gewebsfetzen, die unter Bildung von tiefgehenden Substanzverlusten an Tonsillen und Pharynx abgestoßen werden. Das Wesentliche beim Zustandekommen der septischen Diphtherie ist die Wucherung und Mitbeteiligung von virulenten Streptokokken, zunächst in den Tonsillen. Die Streptokokken, sei es nun, daß sie zusammen mit den Diphtheriebazillen in die Mandeln gelangt sind oder auf denselben bereits vorhanden waren, als die Diphtherie-Infektion erfolgte, dringen in dem durch die Diphtheriebazillen oder ihre Toxine geschädigten Gewebe in die Tiefe vor. Die nächstgelegenen Drüsen werden infiziert und häufig kommt es, wenn die Widerstandsfähigkeit des Körpers durch die Wirkung der Diphtherietoxine mehr und mehr gebrochen wird, zur Entstehung der allgemeinen Sepsis. Die Streptokokken werden durch das Blut in alle Organe des Körpers verbreitet und vermehren sich darin. Seit der Anwendung des Diphtherie-Heilserums werden diese septischen Diphtherieerkrankungen seltener beobachtet. Man geht wohl nicht fehl, wenn man daraus den Schluß zieht, daß eben die Widerstandsfähigkeit des Körpers eine größere bleibt und, sobald die Gifte des Diphtheriebazillus durch das Diphtherie-Antitoxin abgefangen werden, das Eindringen der Streptokokken ins Blut verhindert wird.

Verschiedene primäre Lokalisationen.

Die Diphtherie setzt ihre Lokalerscheinungen nicht nur im Rachen, sondern häufig auch allein in der Nase und ihren Nebenhöhlen. Es kommt zur Bildung dicker Membranen, weshalb man diese Erkrankungsform auch als Rhinitis fibrinosa bezeichnet hat. Bei Kindern ist die diphtherische Rhinitis außerordentlich gefürchtet, weil sie nicht nur als akutes Leiden eine erhebliche Mortalität aufweist, sondern häufig auch zu einem chronischen Verlaufe neigt. Vom Rachen kann der Diphtherieprozeß auf die Mundhöhle übergreifen; wir sprechen dann von einer Stomatitis diphtherica. Eine sehr gefährliche Komplikation stellt die Ausbreitung des Diphtherieprozesses vom Larynx auf die Trachea und weiter bis in die feineren Verästelungen im Bronchialbaum dar. Es bilden sich kleine bronchopneumonische Herde, welche über die ganze Lunge verteilt sein können oder nur in einzelnen Lappen gefunden werden. Die diphtherische Lungenerkrankung führt fast stets zum Tode. Verhältnismäßig selten ist die Diphtherie der Konjunktiva; sie kommt zustande, wenn Diphtheriemembranen oder über-

haupt diphtheriebazillenhaltiges Material direkt in den Konjunktivalsack eingerieben oder durch Hustenstöße des Patienten usw., z. B. beim Arzt, ins äußere Auge geschleudert wird. Damit sind die Ansiedlungsstellen der Diphtheriebazillen aber nicht erschöpft. Es gibt auch eine primäre Diphtherie der Vulva und Vagina, bei der es zu recht bösartigen Formen kommen kann. Auch hier entstehen Membranen, die später abgestoßen werden. Recht selten ist heutzutage die Wunddiphtherie, so häufig dieselbe in der vorantiseptischen Zeit auch beobachtet sein mag. Die sich in der Wunde bildenden Beläge ähneln in ihrem äußeren Aussehen den im Rachen vorkommenden. Sobald die Nekrose der oberflächlichen Wundschichten zum Abschluß gekommen ist, werden die Beläge abgestoßen.

Lähmungen. Geradezu pathognomonisch für Diphtherie sind die Lähmungen, die während des Verlaufes oder, was noch häufiger vorkommt, in der Rekonvaleszenz von leichten oder schweren Diphtherieerkrankungen beobachtet werden. Sie betreffen am häufigsten die Muskelgruppen des Gaumensegels, ferner die Schlund- und Augenmuskeln, werden aber gelegentlich auch an peripheren Muskelgruppen beobachtet. Es handelt sich um eine Wirkung der Diphtherietoxine auf die peripheren Nerven, und zwar höchstwahrscheinlich auf deren Endigungen. Auch Lähmungen der Herznerven können gelegentlich noch längere Zeit nach Überstehen einer Diphtherie vorkommen und plötzlichen Tod herbeiführen.

Albuminurie. Bezüglich des klinischen Verlaufes sei noch bemerkt, daß in der Mehrzahl aller Diphtheriefälle Albuminurie ohne Zylinder auftritt. Wir haben es hier mit einer Wirkung der Diphtherietoxine auf die Nierenepithelien, einer sogenannten toxischen Nephritis, zu tun.

Der Diphtheriebazillus. Morphologie. Die Diphtheriebazillen sind kleine, unbewegliche Bakterien, welche sich leicht mit den gewöhnlichen Anilinfarben, sowie nach *Gram* positiv färben. Es werden bei ihnen weder Geißeln noch Sporen beobachtet. Recht charakteristisch ist die Lagerung der einzelnen Individuen in gefärbten Präparaten, mögen dieselben nun aus Reinkulturen oder direkt aus Diphtheriemembranen hergestellt sein. Die Bakterien lagern sich nämlich gern parallel nebeneinander, wodurch eine palisadenartige Anordnung zustande kommt. Bis zu einem gewissen Grade typisch ist es ferner, daß die Diphtheriebazillen, wenn sie in Gruppen vereinigt sind, mit dem einen Endteile zusammenhängen, während sie am entgegengesetzten Ende divergieren. Es entsteht so das Bild gespreizter Finger. Die färbbare Substanz ist nicht gleichmäßig in den Bazillenleibern angeordnet, es wechseln gefärbte Partieen mit schwächer tingierten ab, so daß die Bakterien wie gekörnt aussehen. Nicht alle Individuen zeigen allerdings diese körnige Beschaffenheit, die ganz jungen Individuen sind ziemlich gleichmäßig gefärbt. Vielfach sieht man die Diphtheriebazillen mit kolbigen Anschwellungen versehen, welche an Keulenformen erinnern. Zur Färbung eignet sich das *Löffler*sche Methylenblau, die verdünnte *Ziehl*sche Lösung und die *Roux*sche Farbflüssigkeit. Letztere wird derart hergestellt, daß man 1 Teil einer Dahliaviolett-Lösung (Dahliaviolett 1·0, 90% Alkohol 10·0, Aq. dest. ad 100·0) mit 3 Teilen einer Methylgrünlösung (Methylgrün 1·0, 90% Alkohol 10·0, Aq. dest. ad 100·0) mischt. Sie wird in kaltem Zustande 2 Minuten lang angewendet. Bei Benutzung der *Roux*schen Lösung fallen dunkelviolett gefärbte, rundliche Gebilde auf, die an den beiden Polenden der Diphtheriebazillen liegen. Es handelt sich hier um die sogenannten *Babès-Ernst*schen Körperchen, welche, wie

E. Neisser fand, eine differentialdiagnostische Bedeutung insofern besitzen, als sie sich bei den diphtherieähnlichen Bakterien nicht finden. Sie sind am konstantesten nachweisbar in Kulturen, die auf Serum gewachsen und nicht älter als 18 und nicht jünger als 9 Stunden sind. In Kulturen, die älter als 24 Stunden sind, pflegen die *Babès-Ernst*schen Körperchen wieder zu verschwinden. Die Darstellung der kleinen Körperchen ist allerdings nicht immer leicht. Die geeignetste Färbemethode ist die von *Neisser* angegebene (s. Anhang). Sie mißlingt auch dem Geübten bisweilen, und es schließt daher ein negativer Befund keineswegs aus, daß es sich doch um Diphtheriebakterien handelt. Bei Kulturen, die auf Agar, Gelatine und in flüssigen Nährböden

Fig. 77.



Ausstrichpräparat aus Diphtheriemembran. Färbung mit *Löfflers* Methylenblau. (Sehr starke Vergrößerung.)

gewachsen sind, gelingt der Nachweis der *Babès-Ernst*schen Körperchen nicht mit derartiger Regelmäßigkeit, wie bei Serumkulturen.

Kulturelles Verhalten.

Das Wachstum der Diphtheriebazillen erfolgt nur bei Gegenwart von Sauerstoff. Die Temperaturgrenzen des Wachstums liegen zwischen 19 und 42°, das Temperaturoptimum bei 36° C. Am besten für die Entwicklung dieser Bazillen ist eine schwach alkalische Reaktion der Nährböden. Bei weitem das üppigste und rascheste Wachstum zeigen die Diphtheriebazillen auf *Löffler*schem Blutserum, das hergestellt ist aus 3 Teilen Serum und 1 Teil 1%iger Traubenzuckerbouillon. Dieser Nährboden stellt geradezu ein spezifisches Substrat für die Diphtheriebazillen dar, denn die in dem diphtherieverdächtigen Material so häufig vorhandenen Streptokokken und Staphylokokken entwickeln sich im Verhältnis zu den Diphtheriebazillen auf ihm ziemlich langsam, so daß sie von den letzteren überflügelt werden.

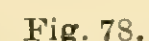
Streicht man ein und dasselbe Material einerseits auf gewöhnlichem Agar, Glyzerinagar oder Blutagarplatten aus, andrerseits auf den *Löffler*schen Serumplatten, so treten diese Unterschiede recht augenfällig zutage. Während auf den Serumplatten beim Vorhandensein von Diphtheriebazillen im Ausgangsmaterial fast eine Reinkultur der *Löffler*schen Stäbchen ohne wesentliche Beimengung von Streptokokken und Staphylokokken erzielt wird, ist auf den gewöhnlichen Nährböden oft nur eine geringe Zahl von Diphtheriekolonieen neben zahlreichen Kolonieen von Streptokokken und Staphylokokken gewachsen. Die Diphtheriekolonieen sehen auf Blutserum wie kleine weiße Knöpfe aus, welche stecknadelkopfähnlich sich von der Unterlage erheben. Auf gewöhnlichem Agar haben die Diphtheriekolonieen eine große Ähnlichkeit mit denjenigen der Streptokokken, sind allerdings im allgemeinen erheblich weniger körnig und krümelig und haben meist einen leicht gezackten Rand, während bekanntlich die Streptokokkenkolonieen fast immer einen aufgefaserten Saum besitzen. In Gelatine wachsen die Diphtheriebazillen nur außerordentlich langsam. Die Kolonieen bleiben auch bei längerer Bebrütung außerordentlich klein und führen keine Verflüssigung des Nährbodens herbei. In Bouillon wachsen die Erreger der Diphtherie entweder in Form von kleinen Krümelchen oder sie vermehren sich vorwiegend auf der Oberfläche, indem sie eine Haut bilden. Man kann Kulturen, die dazu neigen, oberflächliche Häute in flüssigen Nährböden zu bilden, durch fortgesetzte Züchtung in Bouillon so gewöhnen, daß sie sich außerordentlich rasch und üppig fast nur auf der Oberfläche vermehren. In Milch vermehren sich die *Löffler*schen Stäbchen, ohne eine Gerinnung herbeizuführen. Es sind eine ganze Anzahl von Spezialnährböden empfohlen worden, welche für die Diphtheriediagnostik besonders gute Dienste leisten sollen. Während aber die Herstellung dieser Diphtherienährböden zum Teil eine recht umständliche ist, sind sie sämtlich dem *Löffler*schen Serum bezüglich einer raschen Entwicklung der Diphtheriekolonieen unterlegen.

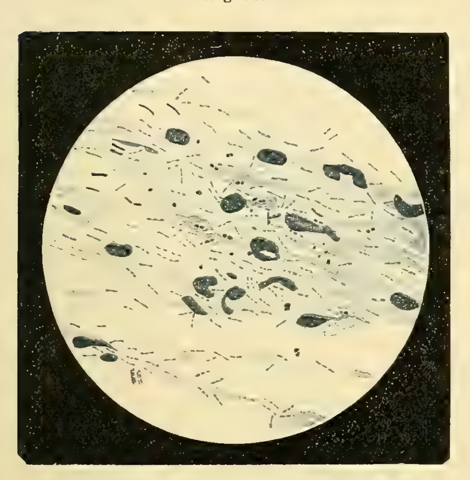
Tierpathogenität. Wenn wir jetzt die Tierpathogenität der Diphtheriebazillen kurz besprechen, so mag zunächst auf die ja bekannte Tatsache hingewiesen werden, daß die Diphtherie keine Tierkrankheit ist. Sie kommt spontan bei Tieren nicht vor und auch experimentell läßt sich nur unter Zuhilfenahme von besonderen Kunstgriffen auf den Schleimhäuten einiger Tierarten eine Erkrankung hervorrufen, welche das Anlogon der menschlichen Schleimhaut-Diphtherie ist. Bei Benutzung hochvirulenter Kulturen gelingt es nämlich, bei Kaninchen und Meerschweinchen auf der Vulva und Trachea namentlich dann, wenn die Schleimhaut zu gleicher Zeit kauterisiert wird oder durch ätzende Gase geschädigt ist, einen diphtherischen Krankheitsprozeß durch Auftragung von Diphtheriebazillen hervorzurufen. Die *Löffler*schen Stäbchen wuchern hauptsächlich in den nekrotisierten Schleimhautpartieen.

So wenig sich bei Tieren experimentell durch Einverleibung von Diphtheriebazillen eine echte Infektion mit ausgiebiger Vermehrung der Diphtheriebazillen in den Körpergeweben selbst, so wie beim Menschen, erzielen läßt, so empfindlich erweisen sich andrerseits die Tiere für das Diphtheriegift. Spritzt man kleineren und größeren Tieren, z. B. Meerschweinchen, Kaninchen, Hammeln, Pferden, virulente Diphtheriebazillen subkutan ein, so sterben die Tiere, wenn die Dosis genügend groß ist, unter dem Bilde einer Vergiftung. Bei der Obduktion findet man, daß

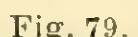
die Zahl der Diphtheriebazillen an der Infektionsstelle nur eine außerordentlich geringe ist. Auch im übrigen Körper, im Blut und in den Organen lassen sich bei Benutzung des Züchtungsverfahrens nur wenige Keime, wenn überhaupt, nachweisen. Die Diphtheriebazillen sind eben ununterbrochen während des Krankheitsprozesses im Tierkörper zugrunde gegangen und wirken nur durch ihre sezernierten Gifte.

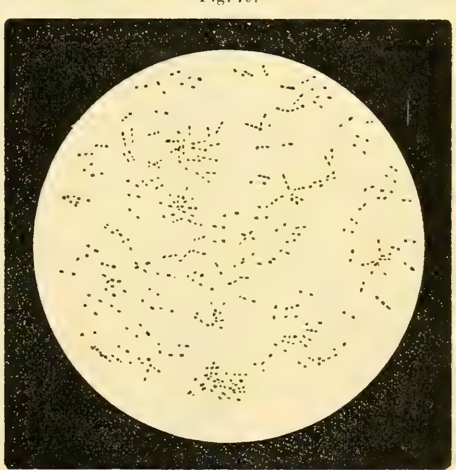
Beim Meerschweinchen, dem Diphtherieversuchstier κατ' ἐξοχήν, finden sich in der Gegend der Injektionsstelle Infiltrate mit Ödem und Blutung, am 2. bis 3. Tage nach der Injektion kann es zu einer dicken Schwartenbildung kommen, welche unter Umständen die ganze Bauchhaut einnimmt. Ist die Dosis letalis überschritten, so erfolgt in 3 bis 4 Tagen der Tod der Tiere. Bei der Obduktion findet man außer den beschriebenen Veränderungen im Unterhautzellgewebe ein reichliches Exsudat in der Pleura und im Herzbeutel. Als charakteristisch wird eine





Deckglasausstrich aus Diphtheriemembran. Färbung nach *Roux*.





Diphtheriebazillen von Serumplatte. Färbung nach *Neisser*.

Vergrößerung und Rötung der Nebennieren angesehen. Die Baucheingeweide pflegen stark hyperämisch zu sein. Bei Tieren, welche eine untertödliche Dosis erhalten haben, kommt es zu einer Rückbildung des Infiltrates. Hierbei tritt recht oft eine Nekrose der Haut ein mit nachfolgender Geschwürsbildung und Haarausfall in der Gegend der Injektionsstelle. Unter Berücksichtigung der tödlichen Dosis und der Zeitdauer, innerhalb welcher der Tod der Tiere erfolgt, läßt sich die Virulenz einer Kultur für Meerschweinchen bestimmen. Diphtheriekulturen, welche bei verschiedenen diphtheriekranken Menschen isoliert sind, können außerordentlich große Unterschiede in der Virulenz aufweisen. Keinesfalls darf aus der Meerschweinchenpathogenität ein Rückschluß auf die Virulenz der Kulturen für den Menschen gemacht werden.

Rinder, Mäuse und Ratten sind fast völlig refraktär gegen die Diphtheriebazillen und ihre Gifte. Selbst bei der Einverleibung sehr großer Mengen von lebender Diphtheriekultur, in der auch Gifte enthalten sind, kommt es nur zu lokalen Veränderungen, die sich rasch wieder zurückbilden.

Diphtheriegift. Das Diphtheriegift ist ein Sekretionsprodukt der Bazillen. Es findet sich in flüssigen Kulturen schon nach einigen Tagen des Wachstums. Am Ende der ersten Woche kann die Giftigkeit der bakterienfreien Filtrate der Bouillonkulturen eine recht erhebliche sein. Solange die Reaktion der Bouillon eine saure ist, ist die Giftbildung gering. Erst wenn alkalische Reaktion eintritt, was nach ungefähr 14 Tagen bis 3 Wochen der Fall ist, nimmt die Giftbildung rasch zu. In zuckerfreien Nährböden ist die Säureentwicklung seitens der Diphtheriebazillen am geringsten, weshalb sich die Anwendung derselben empfiehlt, wo es sich um die Darstellung starker Diphtherietoxine handelt. Die Leiber der Diphtheriebazillen besitzen nur eine sehr geringe Giftigkeit, wie sich jederzeit durch Einverleibung von abgetöteten Kulturen dieser Bakterienart, die von festen Nährböden gewonnen sind, zeigen läßt.

Mit Rücksicht auf die biologischen Funktionen des Diphtheriegiftes unterscheidet *Ehrlich* zwei verschiedene Substanzen: die lokal wirkenden, die Infiltration herbeiführenden Gifte, nämlich die Toxine, und zweitens die Nerven und Organe schädigenden Substanzen, die Toxone. Über die chemische Zusammensetzung des Diphtheriegiftes wissen wir noch außerordentlich wenig. Es ist bis jetzt noch nicht gelungen, dasselbe rein darzustellen. Bei allen Verfahren, es aus den Nährmedien auszufällen, werden auch die in den Kulturen enthaltenen Eiweißkörper mit niedergerissen. Es ist ein außerordentlich labiler Körper, der durch die längere Einwirkung des Lichtes, des Sauerstoffs der Luft und durch Erwärmung zerstört wird. Erwärmung auf 100° C zerstört das Diphtheriegift sehr rasch; Erwärmung auf 80° C führt eine teilweise Zerstörung und Abschwächung herbei. Aber auch ohne diese schädigenden Einflüsse findet in Diphtheriegiftlösungen eine Anzahl von Umsetzungen statt. Es bilden sich dabei, wie *Ehrlich* zeigte, Körper, welche zum Teil ungiftig sind (Toxoide). Je nach der Avidität, mit der diese Toxoide Diphtheriegift binden, werden sie in Proto-, Deutero-, Epitoxoide eingeteilt. Erst nach mehrmonatlicher Aufbewahrung kommen diese Umsetzungen in dem Diphtheriegift, wie man sagt, zur Ruhe, am ehesten, wenn die Giftlösung in dunklen Flaschen unter Zusatz eines Antiseptikums (Toluol) gut verschlossen bei niederer Temperatur aufbewahrt wird.

Differenzen verschiedener Kulturen in bezug auf Giftbildung. Nicht jede Kultur ist zur Giftbildung gleich gut geeignet. Es läßt sich nur durch Versuche mit möglichst zahlreichen, frisch aus dem Menschen gezüchteten Kulturen ein Diphtheriestamm ermitteln, welcher besonders stark Gifte bildet. Das Oberflächenwachstum ist der Giftbildung günstig. Im allgemeinen pflegt das Maximum der Giftentwicklung der bei 37° C aufbewahrten Kulturen nach 4 Wochen vorhanden zu sein. Der Wert des Diphtheriegiftes läßt sich am besten an Meerschweinchen bestimmen. Bei den untertödlichen Dosen können durch Ermittelung derjenigen Dosis, bei welcher eine wahrnehmbare Infiltration in der Bauchhaut erfolgt, kleinste Mengen von Diphtheriegift nachgewiesen werden.

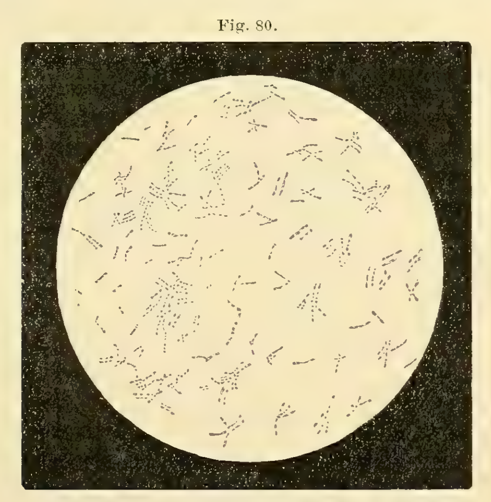
Resistenz der Diphtheriebazillen. Bezüglich der Widerstandsfähigkeit der Diphtheriebazillen gegen äußere Einflüsse sei bemerkt, daß dieselbe wie bei den meisten nicht sporenhaltigen Bakterien keine sehr große ist. Der Grad ihrer Resistenz gegenüber Licht, Erwärmung, Desinfektionsmitteln und Austrocknung entspricht ungefähr derjenigen der Typhusbazillen oder Streptokokken. Nur in Membranen findet ganz ähnlich, wie wir das auch bei der Austrocknung von anderen Bakterien in eiweißhaltigen Medien beobachten können, eine

ziemlich lange Konservierung der Diphtheriebazillen im virulenten Zustande statt. *Flügge* hat beobachtet, daß sich die Diphtheriebazillen in Membranstückchen in feuchten und dunklen Kellerwohnungen, in denen sie vor Eintrocknung und Licht geschützt sind, monatelang ansteckungsfähig erhalten können.

Vorkommen beim Menschen.

Was das Vorkommen der Diphtheriebakterien beim Menschen betrifft, so sind dieselben beim Kranken hauptsächlich in den lokalen Herden (Pharynx, Larynx, Trachea, Nase, Lunge usw.) zu finden. Auch bis zu den regionären Lymphdrüsen dringen sie nach den Untersuchungen von *Frosch* anscheinend häufiger vor, aber im Blute findet weder eine Vermehrung der hineingelangten *Löffler*schen Bazillen statt, noch eine Verbreitung derselben in die verschiedenen Organe. Die Diphtheriebazillen finden sich nun nicht nur während der Krankheit, sondern können auch nach Ablauf derselben noch lange im Nasenrachenraum und in der Mundhöhle vegetieren. Sie halten und vermehren sich anscheinend besonders in den Buchten der Tonsillen und werden natürlich auch mit dem Rachensekret nach außen entleert. Aber auch bei ganz gesunden Menschen können Diphtheriebazillen im Nasenrachenraum oder in der Mundhöhle vorkommen. Es sind dies also gesunde „Bazillenträger“, von denen wir entweder annehmen müssen, daß sie eine leichte, ganz unbemerkte Diphtherie-Infektion durchgemacht haben und nun den Infektionsstoff bei sich beherbergen, oder aber, daß sie die Bazillen zwar aufgenommen haben, aber nicht erkranken, weil sie immun sind. Es handelt sich fast immer um Personen aus der Umgebung von Diphtheriekranken.

Fig. 80.



Diphtheriebazillen von Serumplatte. Färbung nach *Roux*.

Diagnose.

Die Diagnose der Diphtherie kann in vielen Fällen mit Sicherheit nur auf bakteriologischem Wege erbracht werden. Zwar wird häufig genug der kundige Arzt auf Grund des klinischen Bildes und des Verlaufes kaum im Zweifel darüber sein, ob es sich um echte Diphtherie handelt. Wenn man aber bedenkt, daß es leichte Fälle von Diphtherie gibt, die sich in nichts von gewöhnlichen, auf andrer Ursache beruhenden

Mandelentzündungen unterscheiden, und daß andrerseits bei schweren Erkrankungen, z. B. bei der Scharlachdiphtherie, der Befund im Halse demjenigen bei echter Bazillendiphtherie außerordentlich ähnlich ist, so wird man daran festhalten müssen, in allen irgendwie zweifelhaften Fällen oder womöglich in jedem Falle von Diphtherie und Diphtherieverdacht die bakteriologische Diagnostik zu benutzen. Es ist hier der Platz, einem Mißverständnisse vorzubeugen, das vielfach in Ärztekreisen bezüglich der bakteriologischen Diphtheriediagnostik besteht. Manche Praktiker scheinen nämlich anzunehmen, daß die Anwendung des Diphtherie-Antitoxins erst dann, wenn die bakteriologische Diagnose sichergestellt ist, geschehen sollte. Demgegenüber muß dringend geraten werden, daß in allen diphtherieverdächtigen Fällen die Einspritzung des Diphtherieserums unverzüglich vorgenommen werden sollte, denn dieselbe ist ein ungefährlicher Eingriff, der auch dann nicht schadet, wenn sich nachträglich durch die bakteriologische Untersuchung herausstellen sollte, daß es sich nicht um Diphtherie handelt.

Zum Zweck der Diagnose werden aus dem Material (Membran, Schleim aus Nase, Rachen, Tonsillen usw.), welches mittelst eines sterilen Spatels oder Wattebausches entnommen ist, Ausstrichpräparate angegefertigt und mit Fuchsin sowie nach der *Neisser*schen Methode gefärbt. Unter Umständen findet man eine Reinkultur von Stäbchen, die durch ihre Lagerung, ihre Körnung, die Form und die *Babès-Ernst*schen Körperchen als Diphtheriebakterien erkannt werden. Meistens sind die Diphtheriebazillen aber mit so vielen anderen Bakterien in dem Untersuchungsmaterial vergesellschaftet, daß es notwendig ist, das Züchtungsverfahren anzuwenden. Es werden Kulturen auf *Löffler*schem Serum angelegt und bei 37° C bebrütet. Oft findet man schon in Klatschpräparaten, die nach 6—9stündigem Wachstum hergestellt werden, eine Reinkultur der typisch gelagerten Stäbchen, die grampositiv sind und bei Anwendung des *Neisser*schen Verfahrens die typischen Polkörnchen aufweisen. Nach 12 Stunden findet man dann schon isolierte Kolonieen. Nach 18—24 Stunden wird es durch Untersuchung einer größeren Anzahl von Kolonieen immer möglich sein, zu entscheiden, ob überhaupt Diphtheriebazillen in dem verdächtigen Material vorhanden waren.

Die Schwierigkeiten der bakteriologischen Diphtheriediagnostik bestehen einmal in der Beurteilung der Befunde. Es kann vorkommen, daß nur außerordentlich spärliche Diphtheriebazillen in der Kultur erzielt sind, so daß man nun im Zweifel ist, ob der Krankheitsprozeß, von welchem das Material stammt, auch wirklich durch Diphtheriebazillen bedingt ist. Es könnte sich ja beispielsweise um eine Streptokokken-Angina bei einem Menschen handeln, der ein chronischer Bazillenträger ist. Dieser Fall wird aber sehr selten in der Praxis eintreten, denn wenn es sich um einen diphtherischen Erkrankungsprozeß handelt, so pflegen auf den Serumplatten immer eine größere Anzahl von Kolonieen zur Entwicklung zu gelangen. Vom Standpunkte der Therapie und Prophylaxis sind diese Fälle aber keineswegs sehr störend. Hier sind die negativen Fälle außerordentlich viel wichtiger, bei denen die Diphtheriebazillen, trotzdem es sich um echte Diphtherie handelt, nicht gefunden werden. Der negative Ausfall der Untersuchung ist häufig bedingt durch die Entnahme ungeeigneten Materials oder die Entnahme bei Krankheitsfällen, bei denen Gurgelungen mit Antisepticis vorgenommen waren.

Es kommt also für die Ausführung der bakteriologischen Diphtheriediagnose darauf an, das Material von den geeigneten Stellen, ohne daß Antiseptika mit den Oberflächen der Beläge in Berührung gekommen waren, aus der Tiefe der diphtherischen Membran zu entnehmen.

Pseudodiphtheriebazillen. Große Schwierigkeiten können unter Umständen die sogenannten Pseudodiphtheriebazillen bei der Diagnose bieten. Es handelt sich hier um Bakterien, die sich den Diphtheriebazillen morphologisch und biologisch recht ähnlich verhalten. Aber abgesehen davon, daß bei diphtherieverdächtigen Krankheitsprozessen im Rachenraum und im Larynx sich nur selten Pseudodiphtheriebazillen in größerer Menge finden, wird es doch meist ohne Schwierigkeit gelingen, sie von den echten Diphtherieerregern zu differenzieren. Sie sind in der Regel etwas kürzer als die *Löffler*schen Stäbchen und wachsen auf gewöhnlichem Agar üppiger als diese. Bei Anwendung der *Neisser*schen Färbung fehlen die blauen Körnchen an den Polen. Eine Differenzierung gelingt ferner durch die Prüfung der Tierpathogenität. Die Pseudodiphtheriebazillen erzeugen keine Toxine und sind daher nicht imstande, Meerschweinchen unter dem Bilde einer Vergiftung zu töten. Es entstehen vielmehr nur harte Infiltrate im Unterhautzellgewebe. Einige Forscher haben deshalb angenommen, daß die Pseudodiphtheriebazillen nichts weiter wären, als avirulente *Löffler*sche Stäbchen. Gegen diese Annahme sprechen aber Versuche, die mit hochwertig agglutinierendem Diphtherieserum, das durch Einverleibung der Diphtheriebazillenleiber bei Tieren gewonnen werden kann, angestellt wurden. Das hochwertig agglutinierende Serum bringt die Pseudodiphtheriebakterien nicht zur Agglutination und ruft auch in Aufschwemmungen dieser Bakterien keine Präzipitation hervor. Ferner ist Diphtherie-Antitoxin wohl imstande, bei Meerschweinchen die Entstehung eines infolge der Einverleibung von Diphtheriebazillen entstehenden Infiltrates zu verhüten, nicht aber die Entwicklung der nach Injektion von Pseudodiphtheriebazillen auftretenden harten Knoten im Unterhautzellgewebe zu beeinflussen. Pseudodiphtheriebazillen kommen häufig in der Nasenhöhle vor, ebenso im Augenbindehautsack. Hier findet sich nicht selten eine zweite, den Diphtheriebazillen ähnliche Bakterienart, nämlich die Xerosebakterien, welche durch die gleichen Merkmale wie die Pseudodiphtheriebazillen von den *Löffler*schen Stäbchen differenziert werden können.

Wie aus allem hervorgeht, ist die Diphtheriediagnose mit gewissen Schwierigkeiten verbunden und sollte deshalb nur von Geübten ausgeführt werden. Es empfiehlt sich, dieselbe möglichst besonderen, für diesen Zweck eingerichteten, zentralen Untersuchungsstellen anzuvertrauen, in denen die Verarbeitung des Materials durch geschultes Personal erledigt wird und wo es an den nötigen Hilfsmitteln nicht fehlt, um der Diagnose nach jeder Richtung die wissenschaftliche Zuverlässigkeit zu geben. Solche Institute sind in Deutschland bereits in zahlreichen Städten geschaffen worden, ihre Zahl sollte aber im Interesse der allgemeinen Durchführung der bakteriologischen Diphtheriediagnose möglichst erweitert werden.

Epidemiologie. Es kann keine Frage sein, daß der diphtherieinfizierte Mensch die Hauptansteckungsquelle für Gesunde ist, denn die Diphtheriebazillen kommen als Erreger von Krankheiten bei Tieren nicht vor. Die soge-

nannte Hühner- und Kälberdiphtherie sind ätiologisch von der *Löffler*schen Diphtherie scharf zu trennende Krankheiten. Wir haben also bei der Diphtherie dieselben epidemiologischen Verhältnisse wie bei den meisten anderen Infektionskrankheiten und finden auch hier wieder, daß namentlich die leicht an Diphtherie Erkrankten, besonders wenn diese leichte Form der Rachendiphtherie nicht erkannt wird, zur Verbreitung des Krankheitsstoffes geeignet sind. Ebenso gefährlich oder vielleicht noch bedenklicher sind die gesunden Personen, welche Diphtheriebazillen in ihrem Nasenrachenraum beherbergen, ohne zu erkranken. Die epidemiologisch wichtigste Form der Krankheitsübertragung dürfte zweifellos der direkte Kontakt sein, sei es, daß direkt durch Küssen, Anhusten, beim Sprechen oder daß durch infizierte Hände, Eßgeschirre usw. eine Übertragung des Infektionsstoffes erfolgt. Gemeinsame Vehikel, wie das Wasser, spielen für die Diphtherie nur eine untergeordnete Rolle. Da die Diphtherie vorwiegend eine Krankheit des jugendlichen Lebensalters ist, so besitzt für ihre Verbreitung die Schule eine ganz besondere Bedeutung. In gleicher Weise sind die überfüllten Proletarierquartiere epidemiologisch wichtig. Man kann beobachten, wie sich in den schmutzigen, schlecht gelüfteten und zum Teil feuchten Wohnungen der großen Arbeiterkasernen, namentlich in den unteren Stockwerken, in welche Sonnenlicht selten eindringt, die Krankheit lange Zeit hält, wenn nicht energisch eingegriffen wird. Zum Teil sind es die Menschen dieser Quartiere selbst, welche den Infektionsstoff bei sich beherbergen und immer wieder ausstreuen, und es ist in solchen Fällen besonders verhängnisvoll, daß unter den geschilderten Verhältnissen sich die Diphtheriebazillen verhältnismäßig lange am Fußboden, an der Wand, in den Schleimpartikelchen, Membranen usw. lebend erhalten.

Prophylaxis und Bekämpfung. Die Bekämpfung der Diphtherie ist durch das Seuchengesetz und die dazu erlassenen Ausführungsbestimmungen geregelt. Es sind hier die gesetzlichen Unterlagen gegeben für die Meldepflicht aller Diphtherie- und diphtherieverdächtigen Krankheitsfälle, für die Absonderung der Kranken und Krankheitsverdächtigen, die Ausführung der Desinfektion der Sekrete der Kranken während des Verlaufes der Krankheit, sowie die Desinfektionsmaßnahmen am Ende der Krankheit. Von jedem diphtherieverdächtigen Krankheitsfall ist geeignetes Material an die bakteriologische Zentraluntersuchungsstelle einzusenden. Zur Entnahme dienen kleine, an einem Draht befestigte Wattebäusche, die in sterilen Reagensgläsern verschickt werden. Jeder Sendung ist ein Begleitschein über die näheren Umstände der Erkrankung, Tag und Stunde der Entnahme, Name des Kranken usw. beizufügen.

Die Absonderung derjenigen Personen, bei welchen Diphtheriebazillen nachgewiesen sind, darf erst dann aufgehoben werden, wenn die mehrmalige bakteriologische Untersuchung ergeben hat, daß sie frei von Diphtheriebazillen sind. Namentlich gilt dies für Kinder, welche die Schule besuchen. Ein schwieriger Punkt ist allerdings das Vorkommen von Diphtheriebazillen während vieler Monate in der Nase oder im Nasenrachenraum von Menschen, welche Diphtherie überstanden haben und nun ganz gesund sind. Man wird versuchen, in diesen Fällen darauf hinzuwirken, daß durch Spülungen mit antiseptischen

Flüssigkeiten die Infektionserreger auf den Schleimhäuten der betreffenden Individuen vernichtet werden. Wenn dies Ziel auch nicht immer erreicht wird, so kann jedenfalls die Gefahr, welche solche Personen für Andere in sich bergen, auf diese Weise erheblich vermindert werden. In dem Diphtherie-Antitoxin besitzen wir ein wirksames Mittel, um die Bekämpfung der Diphtherie, wie sie durch die eben geschilderten Maßnahmen erreicht werden soll, zu unterstützen. Es gelingt durch prophylaktische Anwendung des Diphtherieserums, gefährdete Personen, z. B. die Angehörigen der Erkrankten, vor der Infektion zu bewahren.

Immunität.

Die experimentelle Erforschung der Diphtherie-Immunität hat, seitdem sie 1890 durch *Ferran* zuerst in Angriff genommen wurde, in verhältnismäßig kurzer Zeit theoretisch und praktisch außerordentlich wichtige Ergebnisse gezeitigt. Fast gleichzeitig mit *Ferran* gelang es *C. Fraenkel* und *v. Behring*, das Prinzip der aktiven Immunisierung von kleineren Versuchstieren in umfassender Weise zu klären. Diese Autoren zeigten, daß man mit abgetöteten Diphtheriebouillonkulturen ebenso wie mit lebenden Kulturen, deren Virulenz durch Zusatz von Jodtrichlorid in geringen Mengen abgeschwächt war, oder durch die Einverleibung der untertödlichen Dosis des Giftes oder der lebenden Infektionserreger gegen die spätere Infektion mit vollvirulenten *Löffler*schen Stäbchen zu immunisieren vermag. An diese aktiven Immunisierungsversuche schloß sich die fundamentale Entdeckung *Behrings* an, durch welche wir das Diphtherie-Antitoxin kennen gelernt haben. *Behring* fand, daß im Blute der mit Diphtheriegift vorbehandelten und so gift- und infektionsfest gemachten Tiere spezifische Antitoxine auftreten. Diese haben die Fähigkeit, das Diphtheriegift im Reagensglase und im Tierkörper unschädlich zu machen, indem sie sich mit demselben nach Art einer chemischen Verbindung vereinigen. In großen Versuchsreihen konnten *Behring* und seine Mitarbeiter *Kitasato* und *Wernicke* an den verschiedensten Tieren, namentlich Meerschweinchen, zeigen, daß dem Serum nicht nur Schutzkraft gegenüber der nachfolgenden Infektion oder Vergiftung innewohnt, sondern daß auch bereits kranke Tiere durch die Einverleibung des Antitoxins geheilt werden können. Nachdem so durch Tierversuche die therapeutische und prophylaktische Wirksamkeit des Diphtherie-Antitoxins bei Tieren sichergestellt war, wurde die Verwendung desselben zu gleichen Zwecken beim Menschen in die Wege geleitet.

Wirkung des Diphtherie-Antitoxins.

Die Erfolge der Serumtherapie, die seit dem Jahre 1894 in fast allen Kulturländern in mehr oder weniger großem Umfange durchgeführt wird und heutzutage wohl Allgemeingut der Ärzte geworden ist, sind außer Zweifel gestellt. Nach dem Urteil fast aller Ärzte, die eine große Anzahl von Diphtheriekranken mit Antitoxin behandelt haben, ist der Erfolg der Serumtherapie in allen Fällen unverkennbar, in denen rechtzeitig genügende Mengen des Serums eingespritzt werden. Es werden auf diese Weise sehr viele Diphtheriekranke, die ohne Anwendung des Serums sicherlich verloren wären, geheilt.

Das schwere Krankheitsbild ändert sich 10—12 Stunden nach Einverleibung einer genügenden Dosis des Antitoxins oft ganz überraschend. Die teilnahmslos unter hohem Fieber mit kleinem Puls daliegenden Patienten fangen wieder an Interesse zu zeigen, sie sitzen im Bett, verlangen nach Spielsachen. Ihr Appetit kehrt wieder und in kurzer Zeit

stellt sich die Genesung ein. Aber nicht nur durch die unmittelbare ärztliche Beobachtung kann der therapeutische Wert des Diphtherieserums bewiesen werden, sondern auch durch die Statistik. In fast allen Ländern ist seit der Einführung des Diphtherie-Antitoxins die Diphtheriemortalität gesunken. Dies kann nicht, wie *Gottstein* u. a. haben beweisen wollen, mit einer Änderung des Charakters der Diphtherie zusammenhängen. Diejenigen, welche das annehmen, müssen erst den Beweis erbringen, warum diese Änderung des Charakters der Diphtherie gerade immer mit der Einführung der Serumtherapie zeitlich fast völlig zusammenfällt.

Der Serumtherapie sind gewisse Grenzen gezogen. Die Erfolge sind um so größer, je früher sie angewandt wird. Besteht aber die Erkrankung schon zu lange, ist bereits zu viel Gift im Körper aufgespeichert und an die Nervenzentren verankert, so gelingt es auch durch Einverleibung großer Mengen des Antitoxins nicht mehr, die Vergiftung zu paralysieren. Auch bei septischer Diphtherie, wenn schon große Mengen von Streptokokken in die Gewebe eingedrungen sind, erweist sich das Serum meist als wirkungslos. Der Tod erfolgt hier weniger durch die Gifte der Diphtheriebazillen, als durch die septische Infektion, auf welche das Diphtherie-Antitoxin naturgemäß keinen Einfluß hat. Außerdem wird es aber stets auch mittelschwere Diphtheriefälle geben, bei denen sich keine Komplikationen finden und bei welchen das Serum trotzdem versagt. Es gibt schwächliche Kinder, welche wenig Widerstandskraft gegen die Infektion und Intoxikation besitzen und so empfindlich gegen die Gifte sind, daß der Tod verhältnismäßig rasch erfolgt.

Dosierung des Heilserums.

Durch die zahlreichen Beobachtungen in Krankenhäusern sind ganz bestimmte Erfahrungen darüber gewonnen worden, welche Mengen von Diphtherie-Antitoxin zur Erzielung eines Heileffektes beim Menschen notwendig sind. Es kommt darauf an, mindestens 500—1000, wenn möglich aber 2000 oder gar 3000 Immunitätseinheiten dem Menschen einzuverleiben, und zwar in möglichst wenig Serum. Es ist also notwendig, ein hochwertiges Serum zur Verfügung zu haben. Die Herstellung des Serums geschieht in verschiedenen Fabriken, so in Deutschland in den Höchster Farbwerken, bei Rüte und Enoch, Schering und anderen. Das Diphtherieserum wird im Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. staatlich geprüft. Jedes Fläschchen, welches in den Handel gelangt, ist plombiert, trägt die staatliche Kontrollmarke und ist mit einem Vermerk über die Menge der Antitoxineinheiten versehen. Da mit der Zeit der Wert des Serums infolge Dissoziation der Antitoxine abnimmt, so wird von Zeit zu Zeit die Prüfung wiederholt. Ergibt sich eine merkliche Abschwächung, so wird das Serum der betreffenden Kontrollnummer amtlich eingezogen. Es geschieht dies dadurch, daß die Apotheken, welche allein zum Verkauf des in die Pharmakopoe eingereihten Diphtherie-Serums berechtigt sind, hiervon durch die Erlasse der Regierungspräsidenten benachrichtigt werden.

Es mag noch darauf hingewiesen werden, daß die Einverleibung der geringen Mengen von Serum, in welchen die nötige Antitoxindosis enthalten ist, nämlich ca. 5—10 *ccm* hochwertigen Serums, selbst bei kleinen Kindern absolut unschädlich ist. Es stellen sich zwar gelegentlich urticariaähnliche Ausschläge und Gelenkschwellungen nach den Injektionen ein, aber diese auf irritierende Stoffe des Tierserums, im besonderen des

Pferdeserums zurückzuführenden Veränderungen pflegen fast immer rasch ohne Hinterlassung bleibender Schädigungen zurückzugehen.

Nicht nur bei Tieren, sondern auch beim Menschen treten nach dem Überstehen der Diphtherie spezifische Antitoxine im Blutserum auf. Aber nicht nur als Ausdruck einer erworbenen Immunität finden sich diese Antigene im Serum, sondern auch bei ganz gesunden Menschen, die nachweislich nie manifest an Diphtherie erkrankt waren, kommen die gleichen Antitoxinmengen im Blute vor. Es ist wahrscheinlich, daß es sich hier um Stoffe des normalen Serums handelt, deren Entstehung sich auf Grund der *Ehrlich*schen Theorie ohne Schwierigkeiten erklären läßt.

---

33. VORLESUNG.

Tuberkulose.

Geschichtliches. Die Tuberkulose ist bereits in den Überlieferungen aus der vorchristlichen Zeit der medizinischen Wissenschaft in ihren Erscheinungen so klassisch geschildert, daß wir ihr Bild unschwer erkennen können. Als Entstehungsursache werden in diesen ältesten Berichten Erkältungen, Unterdrückung der Körpersekrete und Blutungen angegeben. Aber auch die Annahme, daß die Tuberkulose eine kontagiöse Krankheit sei, ist schon sehr alt: wir finden bereits in den pseudo-aristotelischen „Problemen" die Angabe, daß die Ansteckung von Person zu Person durch die Luft erfolge. In den ersten Jahrhunderten nach Christus und im Mittelalter wurde die Erkenntnis der Tuberkulose nur wenig oder gar nicht gefördert. Der Gedanke der Übertragbarkeit hielt sich aber trotz mannigfacher Anfeindungen stets unter den einsichtigeren Ärzten lebendig. Die anatomischen Veränderungen wurden zuerst gegen Mitte des 17. Jahrhunderts sorgfältiger studiert, namentlich von *Sylvius*, der die Tuberkel als spezifische Krankheitsprodukte erkannte. Im 18. Jahrhundert erwarb sich *Laënnec* große Verdienste um die weitere Erforschung der Tuberkulose; er vertrat zuerst die Einheit des Tuberkulosebegriffes und lehrte die Abtrennung der Phthisis von anderen Lungenkrankheiten. *Laënnec* erklärte auch als erster die als „Skrofulose" bezeichnete Affektion der Drüsen für einen tuberkulösen Prozeß. Weiterhin bestimmten *Virchows* Anschauungen die weitere Entwicklung der Lehre von der Tuberkulose. *Virchow* wollte die käsige Pneumonie von der Lungentuberkulose scharf getrennt wissen und sprach den Produkten des Tuberkels jede spezifische Bedeutung ab.

Experimentell wurde der Frage der Kontagiosität zuerst von *Klencke* (1843) nähergetreten, welcher Kaninchen tuberkulöses Material in die Ohrvene spritzte und die Tiere an ausgedehnter Tuberkulose erkranken sah. *Villemin* (1865) verfolgte diese Studien weiter und begründete durch größere Versuchsreihen die Auffassung, daß die Tuberkulose eine übertragbare Krankheit sei. Dieser Autor untersuchte auch die einzelnen Infektionsarten genauer und kam, da er durch Einatmenlassen von verstäubtem Auswurf der Kranken bei Tieren Lungentuberkulose hervorrufen konnte, zu der Annahme, daß die Entstehung der Phthise durch Einatmen des Kontagiums zustande käme. Weitere wichtige Studien über

die Tuberkuloseübertragung wurden dann von *Cohnheim* und *Salomonsen* ausgeführt, welche nach Verimpfung tuberkulösen Materials in die vordere Augenkammer des Kaninchens unmittelbar an der Impfstelle die typischen Krankheitsprodukte, die Tuberkel, auftreten sahen.

Aber trotz der Ergebnisse aller dieser Versuche wurde die menschliche Tuberkulose nicht ohne weiteres allgemein von den Ärzten als Infektionskrankheit anerkannt, man legte vielmehr den Hauptwert auf die ererbte Disposition, welche in einer für Entzündungsvorgänge besonders empfänglichen Konstitutionsanomalie bestehen sollte. Ja, manche Ärzte wollten, weil sie die Tuberkulose vorwiegend in bestimmten Familien auftreten sahen, nur eine erbliche Übertragung dieser Krankheit anerkennen. Die „Skrofulose" spielte hier ihre der weiteren Aufklärung so lange verderbliche Rolle. Die verschiedenartigen Krankheitsformen, bei welchen die als Tuberkel bezeichneten Gebilde gefunden wurden, ließen a priori eine Einheitlichkeit aller dieser Erkrankungen unwahrscheinlich erscheinen, namentlich konnten auch die Anhänger der Lehre von der infektiösen Natur der Tuberkulose das Vorkommen der Tuberkelknötchen in Abszeßhöhlen, schwammigem Gewebe, bei Entzündungen des Brust- und Bauchfells usw. sich nicht als zur Tuberkulose zugehörig vorstellen.

In alle diese dunklen Fragen wurde plötzlich helles Licht geworfen, als *Robert Koch* im Jahre 1882 den Tuberkelbazillus als Erreger der Tuberkulose entdeckte. Dieser Mikroorganismus wurde bei all denjenigen Krankheitszuständen gefunden, bei denen Tuberkelbildung beobachtet ward, und es war somit erwiesen, daß sie alle der gleichen Infektion zugehörten. Es muß als ein unvergänglicher Ruhmestitel dieses Forschers angesehen werden, daß es ihm in zielbewußter Arbeit gelang, mittelst neu erfundener Färbungs- und Züchtungsverfahren die lange gesuchten Tuberkelbazillen als Erreger der Tuberkulose nachzuweisen. Namentlich die Züchtung der Tuberkelbazillen machte *Koch* zunächst große Schwierigkeiten, weil auf den bis dahin üblichen Nährböden ein Wachstum nicht erfolgte. Schließlich gelang die Kultur auf Blutserum. Nunmehr konnte auch durch die Übertragung der Reinkulturen des *Koch*schen Bazillus auf Tiere der noch ausstehende Endbeweis für die ätiologische Bedeutung desselben erbracht werden.

Vorkommen der Tuberkulose bei Mensch und Tier.

Die Tuberkulose ist nicht nur beim Menschen eine weitverbreitete Krankheit, sondern kommt auch bei vielen Tierarten vor. Namentlich die Tuberkulose des Rindes, auch Perlsucht genannt, ist eine überall sehr häufige Infektion; seltener und praktisch weniger wichtig ist die Tuberkulose der Schweine, Pferde, Schafe, Ziegen, Affen, Meerschweinchen und Kaninchen. Auch unter dem Geflügel, namentlich den Hühnern kommen nicht selten tuberkulöse Erkrankungen zur Beobachtung. Alle diese Infektionen werden durch den Tuberkelbazillus hervorgerufen. Wir wollen später auf die Eigentümlichkeiten der Tiertuberkulose eingehen und dann auch die besonderen Charakteristika besprechen, welche die Erreger der Rinder- und der Geflügeltuberkulose in kultureller Beziehung und durch ihre Tierpathogenität gegenüber dem menschlichen Tuberkelbazillus, dem sie rein morphologisch sehr ähnlich sind, bieten. Zunächst sei der letztere in bezug auf seine morphologischen, kulturellen und tierpathogenen Eigenschaften beschrieben.

Der Tuberkelbazillus. Morphologie. Der Tuberkelbazillus ist ein unbewegliches, dünnes, schlankes Stäbchen, das 1·3 bis 3·5 μ lang und 0·3—0·5 μ breit ist. Die Ecken erscheinen leicht abgerundet. Die Form des Stäbchens ist meist gerade, oft auch leicht gekrümmt oder abgeknickt. Es liegt meist einzeln, mitunter aber auch zu kleinen Häufchen vereinigt. Wenn Präparate aus älteren Kulturen oder aus dem Sputum von Lungenkavernen angefertigt werden, so sieht man bei vielen Exemplaren nicht das ganze Stäbchen gleichmäßig gefärbt, sondern mehrere farblose Stellen im Innern des Bazillus, welcher infolgedessen wie eine Perlschnur aussieht. Offenbar handelt es sich um eine Retraktion der färbbaren Substanz an bestimmten Teilen der Bazillen, die als Degenerationserscheinung aufzufassen ist. Andere Gebilde sind die 2—3 meist an den Enden der Bazillen gelegenen, im ungefärbten Präparat stark lichtbrechenden Körnchen, welche ebenfalls am häufigsten in Präparaten aus Kavernensputum anzutreffen sind. Sie färben sich viel intensiver als die übrigen Teile des Bazillus und geben die Farbe bei Einwirkung von Säuren nur sehr langsam wieder ab. Man könnte geneigt sein, diese Gebilde als Sporen aufzufassen, doch kommt den Bakterien, welche sie in größerer Zahl enthalten, keineswegs eine größere Resistenz zu, als gewöhnlichen Tuberkelbazillen, und das spricht nach unseren bisherigen Kenntnissen über die Dauerformen der Bakterien sehr gegen ihre Sporennatur. Der Tuberkelbazillus ist von einer wachsartigen Hüllmembran umgeben, welcher die große Resistenz des Bakteriums namentlich gegenüber der Austrocknung zuzuschreiben ist.

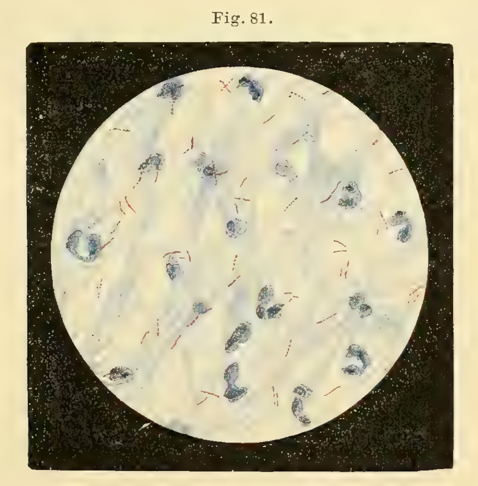
Die Tuberkelbazillen weisen jedoch nicht immer die oben beschriebene Form auf, sie gehören vielmehr zu denjenigen Mikroorganismen, welche in morphologischer Hinsicht eine auffallende Variabilität zeigen. Namentlich in älteren Kulturen trifft man vielfach längere oder dickere Formen, als sie dem gewöhnlichen Typus entsprechen. Manche Exemplare erscheinen als lange, mitunter gablig geteilte oder auch mehrfach verästelte Fäden. Auch knospenartige Anschwellungen an den Teilungsstellen kommen zur Beachtung. Man hat den Tuberkelbazillus auf Grund dieser Wuchsformen zu den Fadenpilzen rechnen wollen und wurde in dieser Absicht noch dadurch bestärkt, daß bei Kaninchen *Babès* und *Levaditi* durch die subdural oder in die Blutbahn injizierten Tuberkelbazillen eine strahlenpilzähnliche Wucherung entstehen sahen.

Färbbarkeit. Der Tuberkelbazillus nimmt die Anilinfarbstoffe viel langsamer auf, als andere Bakterienarten. Es bedarf sehr intensiver Färbung, die entweder dadurch erreicht wird, daß die Farblösung konzentrierter angewandt und erhitzt wird, oder aber daß sie lange Zeit einwirkt. Die Färbung der Tuberkelbazillen wird erleichtert dadurch, daß man beizende Substanzen, Karbolsäure, Anilin, Kalilauge usw. zur Farblösung zusetzt. Wenn aber eine Aufnahme des Farbstoffes stattgefunden hat, so wird derselbe nur sehr schwer wieder abgegeben. Auf dieser Erfahrung sind die besonderen Färbemethoden aufgebaut, welche allgemein zur Darstellung der Tuberkelbazillen gebräuchlich sind. Sie bestehen darin, daß alle Bestandteile der Präparate mit Ausnahme der Tuberkelbazillen die ursprüngliche Farbe bei Anwendung von Säuren oder Alkohol wieder abgeben und bei Nachfärbung mit stark verdünnten wässerigen Anilinfarben die Kontrastfarbe annehmen. Infolgedessen sind die „säurefesten“ bzw. „alkoholfesten“ Tuberkelbazillen, welche die ursprüngliche Färbung behalten, leicht auffindbar.

Früher wandte man allgemein *Ehrlichs* Verfahren an, welcher mit stets frisch bereitetem Anilinwasser-Fuchsin, bzw. Anilinwasser-Gentianaviolett 12—24 Stunden lang färbt. Bei Anwendung des letztgenannten Farbstoffes dient als Kontrastfarbe Vesuvin: die Bazillen erscheinen blau auf braunem Grunde.

Das in der Praxis gebräuchlichste Verfahren zur Darstellung der Tuberkelbazillen ist das von *Ziehl* und *Neelsen* angegebene. Man färbt das Präparat mit Karbolfuchsin, das man über der Flamme bis zur Dampfentwicklung erhitzt, entfärbt einige Sekunden in 30%iger Salpetersäure bzw. 5%iger Schwefelsäure, bis der Ausstrich fast farblos aussieht, spült dann in 60%igem Alkohol, darauf in Wasser ab und färbt nunmehr mit 1%iger wässeriger Methylenblaulösung nach, bis das Präparat mattblau

Fig. 81.



Ausstrichpräparat aus Sputum mit zahlreichen Tuberkelbazillen. Färbung nach *Ziehl-Neelsen*.

gefärbt erscheint. Nach *Fraenkel* und *Gabbet* kann man Entfärbung und Gegenfärbung auch zu einem Akt vereinigen, indem man nach der Fuchsinfärbung für 2—4 Minuten, je nach der Dicke der Schicht, folgende Lösung anwendet: Schwefelsäure 10·0, Aqua dest. 30·0, Methylenblaupulver bis zur Sättigung; oder: Alkohol 30·0, Aqua dest. 50·0, Salpetersäure 20·0, Methylenblaupulver bis zur Sättigung.

Für den Nachweis von Tuberkelbazillen in Schnitten kommen hauptsächlich folgende Methoden in Betracht. Die Schnitte der am zweckmäßigsten mit Sublimat-Eisessig (s. Anhang) fixierten und in Paraffin oder Celloidin eingebetteten Organe werden für etwa 12 Stunden in Anilinwasser-Fuchsin, darauf für 10 Sekunden in 30%ige Salpetersäure verbracht und in 60%igem Alkohol so lange gespült, bis sie nur noch matt rosa gefärbt erscheinen. Alsdann werden sie mit *Löffler*schem Methylenblau (1 : 3 mit Wasser verdünnt) 5 Minuten nachgefärbt und kurz in $^1/_2$%iger Essigsäure differenziert. Darauf Alkohol absol., Xylol, Kanadabalsam.

Besonders übersichtliche Schnitte erzielt man, wenn man auf die genauere Darstellung der Gewebsstruktur verzichten will, nach einem von *Unna* empfohlenen Verfahren: Die Schnitte werden für 6—8 Stunden in Karbolfuchsin gefärbt und darauf in 25%iger Schwefelsäure und 80%igem Alkohol entfärbt. Alsdann verbringt man sie für 5 Minuten in eine 33%ige Tanninlösung, welcher soviel Orange zugefügt wurde, als sich löst. Nach gründlicher Spülung in leicht angesäuertem destillierten Wasser werden die Schnitte in 80%igen-, darauf in absoluten Alkohol übertragen, mit Xylol aufgehellt und schließlich in Kanadabalsam eingelegt.

Kulturelles Verhalten. Die Kultivierung des Tuberkelbazillus gelingt nicht so leicht, wie diejenige der meisten anderen pathogenen Mikroorganismen. Er vermehrt sich nur bei Temperaturen, die zwischen 30 und 44° C liegen, das Temperaturoptimum liegt bei 37°. Der Tuberkelbazillus ist ein strenger Aërobier, bei Sauerstoffabschluß findet eine Vermehrung nicht statt. Als das geeignetste Nährsubstrat bezeichnete *R. Koch* zunächst das erstarrte Blutserum. Das Wachstum des Bazillus geht nur sehr langsam vor sich. Erst etwa 1 Woche nach dem Anlegen der Kultur werden feinste weiße Schüppchen sichtbar, die, wie Klatschpräparate zeigen, aus feingewundenen, schleifen- oder zopfartigen Fäden zusammengesetzt sind, welche aus einzelnen aneinander gereihten Bazillen bestehen (Fig. 82). Die Schuppen wachsen allmählich und bilden nach mehreren Wochen schließlich dicke, trocken und glanzlos aussehende Borken, welche die ganze Oberfläche des Nährbodens überziehen. Im Kondenswasser findet kein Wachstum statt, dasselbe wird vielmehr von dem sich ausbreitenden Kulturrasen überbrückt, indem sich ein Häutchen über dasselbe hinwegzieht und am Rande des Glases emporkriecht. Besonders gut gedeiht der Tuberkelbazillus auf Rinderserum, dem 2·5% Glycerin zugefügt sind. Man sterilisiert dasselbe 4 Tage lang je 2 Stunden bei 57° C und läßt es dann bei 67° vorsichtig erstarren.

Auch auf gewöhnlichem Agar und in Bouillon wächst der Tuberkelbazillus, wenn ihnen Glycerin zugefügt wird (3—5%). Die Reaktion soll eher eine schwach saure, als eine neutrale oder gar alkalische sein. Auf Glycerinagar ist das Wachstum in der Regel sogar ein üppigeres und schnelleres, als auf Serum. Es bildet sich hier ein zusammenhängender, anfangs weißlichgelber, später gelb oder rötlich werdender Belag, der sich stellenweise in Falten legt. Bei der Züchtung in Glycerinbouillon findet ein Wachstum nur an der Oberfläche des Nährmediums statt, weil der Tuberkelbazillus ein ausgesprochenes Sauerstoffbedürfnis hat. Man wählt deshalb als Kulturgefäß am besten Kölbchen mit großer Bodenfläche und muß darauf achten, daß das Ausgangsmaterial in der Bouillon auf der Oberfläche schwimmt. Sehr geeignet für die Anlegung von Bouillonkulturen sind daher die Häutchen von der Oberfläche des Kondenswassers. Auch hier gehen von dem übertragenen Material zunächst zarte, durchsichtige, membranartige Ausläufer aus, die sich im Verlaufe mehrerer Wochen zu einer kompakten runzligen Haut verdicken. Beim Wachstum in Glycerinbouillon bildet der Tuberkelbazillus Säure, die dem Nährmedium eine ständig zunehmende saure Reaktion verleiht.

Ebenso wie auf Glycerinagar und Glycerinbouillon läßt sich auch auf der Kartoffel eine üppige Kultur erzielen, wenn deren Oberfläche mit Gly-

cerinwasser übergossen ist. Auf Gelatine hingegen findet, auch wenn dieselbe mit Glycerin versetzt ist, eine nennenswerte Vermehrung der Bazillen nicht statt.

Als einen dem Tuberkelbazillus besonders zusagenden Nährboden empfahl *Hesse* einen Agar, der folgendermaßen zusammengesetzt ist: Agar 10—20, Nährstoff Heyden 10·0, Kochsalz 5·0, Glycerin 30·0, Normallösung von Kristallsoda (26·8 : 100) 5 *ccm*, Aq. ad 1000·0. Der Hauptvorteil dieses Nährbodens besteht darin, daß andere Bakterienarten den Tuberkelbazillus nicht so leicht überwuchern, als auf den bisher besprochenen Medien. Man sieht auf dem Heydenagar schon nach 1 bis 2 Tagen kleinste Kolonieen, die im Klatschpräparat die oben beschriebene charakteristische Gestalt zeigen.

Einen weiteren ausgezeichneten Nährboden kann man sich nach *Ficker* dadurch herstellen, daß man zermahlenes Hirn — die Tierart ist gleichgültig — mit Aq. dest. āā unter stetem Umrühren zum Kochen erwärmt, $^1/_4$ Stunde kocht und dann koliert, bis die Kolatur

Fig. 82.



Junge Kolonie des Tuberkelbazillus. Klatschpräparat.

leicht breiig wird. Darauf wird die Mischung mit gleichen Mengen 2·5%iger wässeriger Agarlösung versetzt, 3% Glycerin hinzugefügt, abgefüllt und sterilisiert. Der Inhalt der Röhrchen muß stets gut gemischt bleiben und schnell erstarren, so daß Hirn- und Agarschicht sich nicht trennen können.

Daß der Tuberkuloseerreger nicht sehr anspruchsvoll in bezug auf die Nährsubstrate ist, geht daraus hervor, daß sich auch in völlig eiweißfreien Nährlösungen (s. Anhang) ein schnelles und üppiges Wachstum erzielen läßt. *Proskauer* und *Beck*, welche diese Verhältnisse eingehend studierten, fanden, daß selbst in Substraten, die als Aschebestandteile fast nur anorganische Stoffe enthalten, eine Vermehrung der Bazillen stattfindet. Sie ermittelten als einfachste Nährlösung folgende: Ammoniumkarbonat 0·35%, Monokaliumphosphat 0·15%, Magnesiumsulfat 0·25%, Glycerin 1·5%. — Auf die vielen Spezialnährböden, die sonst noch zur Züchtung des Tuberkelbazillus empfohlen worden sind, hier einzugehen, würde zu weit führen.

Resistenz. Wenn auch, wie wir sahen, eine Vermehrung des Tuberkuloseerregers an ganz bestimmte Temperatur- und Ernährungsbedingungen geknüpft ist, so ist doch die Widerstandsfähigkeit der Bazillen gegen Schädigungen äußerer Art im Vergleich zu der Mehrzahl der pathogenen Mikroorganismen eine sehr erhebliche. In Kulturen pflegen sie, selbst wenn dieselben vor Licht geschützt aufbewahrt werden, spätestens in etwa 8—10 Monaten abzusterben. Namentlich sind die *Koch*schen Bazillen im Sputum, wo sie vor der Austrocknung längere Zeit bewahrt werden, lange haltbar. Man hat noch monatelang im Sputum Schwindsüchtiger lebens- und infektionsfähige Tuberkelbazillen gefunden. Den Fäulnisprozessen gegenüber ist die Resistenz auch eine beträchtlichere, als diejenige anderer Krankheitserreger; hat man doch selbst auf Rieselfeldern und in Kanaljauche virulente Tuberkelbazillen nachweisen können!

Über den schädlichen Einfluß der Austrocknung gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Sicher ist, daß eingetrocknete Sputumballen, wenn sie nicht gerade längere Zeit direktem Sonnenlicht ausgesetzt werden, noch nach mehreren Monaten virulente Bazillen enthalten. Die Kenntnis dieser Tatsache ist, wie wir sehen werden, für die Frage der Tuberkuloseverbreitung von größter Bedeutung. Im Wasser hält sich tuberkulöser Auswurf fast 1 Jahr lang in infektionsfähigem Zustande, ebenso groß dürfte die Widerstandsfähigkeit des mit Sputum infizierten Bodens sein.

Auch Kälte verträgt der Tuberkelbazillus gut, er kann selbst bei Temperaturen von — 6 bis — 10° C und unter Schnee wochenlang lebensfähig bleiben. Hohe Temperaturen wirken schädigend oder abtötend erst ein, wenn sie längere Zeit angewendet werden. 70° C vermögen die Tuberkelbazillen 20 Minuten auszuhalten, 80° C 5 Minuten lang, auch direktes Kochen muß, wenn es sich um Sputum handelt, mindestens 5 Minuten lang dauern, wenn man einer sicheren Abtötung gewiß sein will. Trockene Hitze wirkt weniger schnell als strömender Dampf. Letzterer tötet in wenigen Minuten mit Sicherheit auch die resistentesten Tuberkelbazillen ab.

Von den üblichen Desinfektionsmitteln vernichtet 5%ige Karbolsäure die Tuberkuloseerreger im Sputum, wenn sie zu gleichen Teilen mit diesem gemischt wird, erst in 24 Stunden, 10%iges Lysol in 12 Stunden. Sublimat ist zur Sputumdesinfektion ungeeignet, weil es die äußeren eiweißhaltigen Teile der Ballen zur Gerinnung bringt und somit zu den im Innern befindlichen Tuberkelbazillen nicht vordringen kann. Formalin vermag nur in dünner Schicht ausgetrocknetes Sputum unschädlich zu machen, durch dickere Schichten dringt es infolge seiner mangelhaften Tiefenwirkung nicht hindurch.

Von allen äußeren Schädlichkeiten wirkt verhältnismäßig am schnellsten abtötend das Licht ein. Direktes Sonnenlicht vernichtet die Bazillen in wenigen Stunden, diffuses Tageslicht in wenigen Tagen, falls die Sputummassen nicht zu dick sind.

Worauf die große Resistenz des Tuberkelbazillus beruht, darüber sind wir noch nicht genauer orientiert. Auf Dauerformen kann man sie, wie wir sahen, nicht zurückführen. Am nächstliegenden scheint die Annahme zu sein, daß die wachs- und cellulosehaltige Hüllmembran die schädigenden Einflüsse fernhält.

Toxinbildung.

Die Giftstoffe, welche der Tuberkelbazillus bildet, sind mannigfacher Art. Sie gehören zum Teil als unslösliche Substanzen dem Bakterienleib an, zum Teil sind sie aber Stoffwechselprodukte, die bei der Wucherung und Vermehrung der Bazillen ausgeschieden werden und auch in die Kulturfiltrate übergeben. Die Endotoxine des Tuberkelbazillus erzeugen an der Injektionsstelle Abszesse, Nekrosen und Verkäsung, sie rufen ferner eine allgemeine Schädigung des Organismus hervor, welche zur Kachexie führt. Man kann die Wirkungen dieser Giftstoffe in reiner Form am besten dadurch experimentell zur Anschauung bringen, daß man abgetötete Bakterien, die durch mehrfaches Waschen von den anhaftenden Stoffwechselprodukten befreit werden, verwendet. Wenn man aus diesen Bakterienmassen mit Äther oder Benzin einen Extrakt darstellt, dann entsteht bei den damit behandelten Tieren nur Marasmus, ohne daß irgendwelche Veränderungen tuberkulöser Natur anatomisch nachweisbar wären. Besonders deutlich und schnell tritt die Gewichtsabnahme bei Versuchstieren in Erscheinung, wenn man ihnen Aufschwemmungen abgetöteter Tuberkelbazillen intravenös injiziert.

Im Gegensatz zu den Endotoxinen wirken die giftigen Stoffwechselprodukte der Tuberkulosekulturen in erster Linie fiebererzeugend, und zwar bei tuberkulös infizierten Menschen und Tieren in wesentlich höherem Grade, als bei gesunden. Dieses Gift ruft außerdem eine akute Entzündung der tuberkulösen Gewebe hervor und läßt dadurch etwaige Krankheitserscheinungen deutlicher erscheinen. Wir werden auf diese Eigentümlichkeiten später bei der Besprechung des Tuberkulins zurückzukommen haben. Nach *Hammerschlags* Untersuchungen läßt sich durch Extraktion mittelst Alkohol und Äther aus Tuberkulosekulturen auch ein krampferzeugendes Toxin isolieren, welchem die Versuchstiere unter Krämpfen erliegen.

Tierpathogenität.

Der Tuberkelbazillus ist außer für den Menschen auch für die verschiedensten Tierarten pathogen. Besonders empfänglich sind Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunde, Ratten. Als das brauchbarste Tier für diagnostische Untersuchungen muß das Meerschweinchen gelten. Wenn man Meerschweinchen tuberkelbazillenhaltiges Material, z. B. Stücke tuberkulöser Drüsen in Hauttaschen verbringt, so treten nach etwa 14 Tagen Schwellungen der zum Gebiete der Infektionsstelle gehörigen Lymphdrüsen auf, die sich eventuell nach Durchbruch des Eiters in Geschwüre verwandeln. Die Tiere nehmen ständig an Gewicht ab und erliegen je nach der Menge der einverleibten Bazillen nach 4—6 Wochen einer ausgedehnten Tuberkulose der inneren Organe. Namentlich Leber und Milz sind stark vergrößert und von zahlreichen größeren oder kleineren gelben Knoten durchsetzt, die zahlreiche Tuberkelbazillen enthalten. Auch in den Lungen findet man regelmäßig kleinere glashelle und größere gelbliche Knötchen. Bei intraperitonealer Infektion verläuft der Prozeß noch schneller. Es finden sich hier außer den eben beschriebenen Veränderungen ausgedehnte Verwachsungen und tuberkulöse Verdickungen des Netzes. Bei intravenöser Verimpfung von Tuberkelbazillen sind die Lungen am stärksten affiziert. Ähnlich, wenn auch gewöhnlich langsamer verläuft die Impftuberkulose bei den anderen oben genannten Tierarten. Besondere Beachtung verdient noch die Impfung in die vordere Augenkammer. Man wählt für dieses Experiment meist Kaninchen. Das tuberkelbazillenhaltige Material wird durch einen am oberen Rande durch die Cornea geführten Schnitt nach Ablauf des Kammerwassers auf die Iris verbracht,

bzw. wenn es sich um Flüssigkeiten handelt, mit einer dünnen Kanüle eingespritzt. Nach etwa 1—2 Wochen kann man die Bildung von Tuberkeln auf der Regenbogenhaut beobachten, nach etwa 3—4 Monaten gehen die Tiere meist, nachdem der Bulbus vollkommen phthisisch geworden ist, an allgemeiner Tuberkulose zugrunde.

Auf weitere tierpathogene Eigenschaften des Tuberkelbazillus und namentlich die Unterschiede, die sich in dieser Beziehung für die Erreger der menschlichen und tierischen Tuberkulose ergeben, soll weiter unten bei der Besprechung der Rindertuberkulose eingegangen werden.

Virulenz. Ob die Virulenz der aus dem kranken Menschen isolierten Tuberkulosestämme annähernd die gleiche ist oder aber ob sich bedeutende Virulenzunterschiede finden, diese Frage ist noch nicht völlig spruchreif. *Vagedes* fand allerdings, als er unter möglichst gleichen Versuchsbedingungen eine größere Anzahl frischer Tuberkelbazillenkulturen im Kaninchenversuch prüfte, daß sie in ihren Wirkungen große Unterschiede aufwiesen. Immerhin darf aber bei der Beurteilung derartiger Versuche die individuelle Empfänglichkeit der Tiere nicht als gleichbleibender Faktor angesehen werden und außerdem ist es nicht statthaft, aus dem Ergebnis des Tierexperiments auf die Wirkungen beim Menschen irgendwelche Schlüsse zu ziehen.

Tuberkelbildung. Eine besondere Eigentümlichkeit des Tuberkelbazillus, die in letzter Instanz auch als eine spezifische Giftwirkung aufzufassen ist, stellt die Bildung der Tuberkelknötchen dar, die in allen Geweben und Organen des Körpers zur Beobachtung kommen können. Über die Entstehung des Tuberkels und seine histiologischen Eigenschaften verdanken wir namentlich *Baumgarten* umfangreiche und sorgfältige Untersuchungen. Bekanntlich können auch durch kleinste Fremdkörper im tierischen Gewebe Knötchen hervorgerufen werden, welche in der Art und Anordnung ihrer Zellelemente den durch den Tuberkelbazillus erzeugten Tuberkeln durchaus ähnlich sind. Aber bei genauerem Studium lassen sich die letzteren doch von den „Fremdkörperchentuberkeln“ scharf trennen. Der Bau der echten Tuberkel ist ein viel regelmäßigerer und ihr Inhalt verfällt, wie wir noch besprechen werden, zuletzt der Verkäsung, was bei den unechten Tuberkeln in ausgedehnterem Maße niemals der Fall ist. Außerdem ist natürlich der Nachweis der Tuberkelbazillen und die infektiöse Wirkung der verriebenen Knötchen im Tierversuch entscheidend.

Der echte Tuberkel ist in den jüngsten Stadien ein miliares, grau durchscheinendes Knötchen. Seine Entwicklung beginnt, wenn die Tuberkelbazillen sich im Gewebe bis zu einem gewissen Grade vermehrt haben. Ob es sich hier ausschließlich um chemische Wirkungen handelt, oder ob die Bazillen auch als Fremdkörper mechanisch einen Reiz ausüben, darüber sind wir noch nicht näher orientiert. Wahrscheinlich spielen beide Momente eine Rolle. Die Bildung des Knötchens geht nach *Baumgartens* Untersuchungen von den fixen Gewebselementen (namentlich Bindegewebs- und Endothelzellen) aus. In diesen findet man im ersten Stadium der Tuberkelentwicklung, die man im Tierversuch genau beobachten und verfolgen kann, auffallend viel Kernteilungsfiguren. Es entstehen aus ihnen große polygonale, unregelmäßig gestaltete Zellen mit bläschenförmigem Kern, sogenannte Epitheloidzellen, die zum Teil in ihrem Innern Tuberkelbazillen beherbergen.

Der Tuberkel wächst durch Vermehrung jener fixen Gewebszellen um die Bazillenkolonie herum und findet, wenn er eine bestimmte Größe erreicht hat, schließlich an dem einengenden Druck des umgebenden Gewebes einen Widerstand. Es kommt dann, obwohl noch Kernteilung statthat, nicht mehr zur Neubildung von Zellen. Unter den histiologischen Elementen des Tuberkels fallen besonders die Riesenzellen auf: große, unregelmäßig geformte Zellen mit mehreren, meist in einer Seite des Zelleibes zusammenliegenden Kernen und häufig mehreren Tuberkelbazillen in den kernfreien Teilen. Die Entstehung der Riesenzellen haben wir uns nach *Weigert* und *Baumgarten* so vorzustellen, daß der Protoplasmaleib der Epitheloidzellen infolge der spezifischen Giftwirkung der Tuberkelbazillen sich nicht mehr in demselben Grade zu teilen vermag, wie die Kerne. *Metschnikoff* und seine Schule haben eine andere Erklärung für die Entstehung des Tuberkels im allgemeinen und der Riesenzellen im besonderen. Nach ihnen geht die Bildung der Epitheloidzellen von den Wanderzellen aus, welche die Bazillen aufgenommen und weitertransportiert haben. Die Riesenzellen sollen durch Verschmelzung mehrerer Epitheloidzellen zustandekommen und durch ihre Größe besonders dazu befähigt sein, phagozytär zu wirken.

Wenn der Tuberkel eine bestimmte Größe erreicht hat, beginnt von innen her der Zerfall, die Verkäsung, infolge deren das Knötchen ein mehr gelbliches Aussehen erhält. Zunächst zerfallen die Kerne der Zellen, dann verliert auch das Plasma seine Färbbarkeit, das Strukturbild geht verloren. Nach *Virchow* ist der Grund der Verkäsung der Mangel an Gefäßen, andere Autoren halten dieselbe für eine Koagulationsnekrose. Schließlich erweicht das ganze Knötchen zu einem rahmigkäsigen Eiterherd.

Ehe wir nun zur weiteren Besprechung der Tuberkulose des Menschen übergehen, müssen wir mit einigen Worten auf die bei Tieren spontan auftretenden tuberkulösen Erkrankungen eingehen, denn die Frage, ob der Mensch auch durch die Erreger der Tiertuberkulose wesentlich gefährdet wird, ist für die weiteren Erörterungen eine sehr wichtige und setzt die Kenntnis der Tuberkulose der Tiere, die eine Anzahl von Besonderheiten hat, voraus.

Rindertuberkulose.

Von den größeren Tieren wird bekanntlich das Rind am häufigsten von der Tuberkulose befallen, aber auch unter Schweinen, Schafen und Ziegen werden nicht selten tuberkulöse Erkrankungen beobachtet. Bei den Rindern nennt man die Krankheit allgemein „Perlsucht“, weil die Tuberkel in ihrer Form und Größe den Perlen ähnlich sind. Sie sind größer als die menschlichen Tuberkel, aber in ihrem Bau diesen durchaus ähnlich. Mit Vorliebe entwickelt sich die Perlsucht an den serösen Häuten, woselbst es zur Bildung von dicken, oft gestielten, infolge starker Bindegewebswucherung fibrösen Tumoren kommt. Diese gehen sehr früh in Verkäsung und Verkalkung über. Der Verlauf der Infektion ist ein langsamer und läßt erst in späteren Stadien klinisch nachweisbare Veränderungen an den Tieren erkennen.

Die Frage, ob die Tuberkulose des Rindes mit derjenigen des Menschen identisch ist, war schon früher eine vielumstrittene, wurde aber von der Mehrzahl der Forscher in bejahendem Sinne beantwortet.

Sie wurde von neuem Gegenstand des lebhaftesten allgemeinen Interesses, als *R. Koch* im Jahre 1901 auf dem Tuberkulosekongreß in London auf Grund von Versuchen, die er gemeinsam mit *Schütz* angestellt hatte, die Überzeugung aussprach, daß die Erreger beider Krankheiten verschiedene seien. Er stellte sich auf folgenden Standpunkt: durch subkutane Impfung beim Rinde kann man feststellen, ob eine fragliche Tuberkulosekultur vom Rinde oder vom Menschen stammt. Der vom Menschen stammende Tuberkelbazillus vermag das Rind nicht tuberkulös zu infizieren. Ob vom Rinde herrührende Stämme beim Menschen Tuberkulose erzeugen können, ist noch nicht sicher festgestellt. Wenn der Mensch wirklich für Rindertuberkelbazillen empfänglich sein sollte, so ist eine solche Ansteckung jedenfalls sehr selten. Daher ist es nicht geboten, ausgedehnte Maßregeln gegen die dem Menschen durch Genuß der Butter oder der Milch von tuberkulösen Tieren drohenden Gefahren zu ergreifen. Wenn Rindern aber die aus perlsüchtigen Tieren stammenden Tuberkelbazillen einverleibt werden, so erkranken sie ausnahmslos an einer schweren und tödlich verlaufenden Tuberkulose.

Die Zahl der Arbeiten, welche zur Nachprüfnng dieser Behauptungen von berufener und unberufener Seite unternommen wurden, ist eine überaus große. Wesentlich zur Klärung der Frage haben sehr umfangreiche und sorgfältige Untersuchungen beigetragen, die im Reichsgesundheitsamte von *Kossel, Weber* und *Heuss* ausgeführt wurden. Als feststehend muß man folgende Tatsachen ansehen:

Typus bovinus des Tuberkelbazillus.

Wenn man aus den perlsüchtig veränderten Organen des Rindes Kulturen anlegt, so weichen die gezüchteten Erreger zunächst in ihrem morphologischen Verhalten von dem oben geschilderten menschlichen Tuberkelbazillus nicht unwesentlich ab. Die Perlsuchtbazillen sind erheblich kürzer und plumper, als die menschlichen Tuberkelbazillen, denen sie sich färberisch analog verhalten. Ihre Züchtung gelingt am besten auf Rinderserum, dem Glycerin zugesetzt ist. In Glycerinbouillon wachsen sie in Gestalt eines zarten, oft kaum sichtbaren Häutchens, welches nur mitunter an einigen Stellen warzenartige Verdickungen aufweist. Die Reaktion der Bouillon schlägt von der sauren in eine dauernd neutrale oder sogar alkalische um. Für Säugetiere ist der Perlsuchtbazillus bei jeder Infektionsart hoch pathogen. Namentlich Rinder erliegen bei intravenöser Injektion selbst kleinster Kulturmengen in wenigen Wochen einer akuten Lungentuberkulose; bei subkutaner Einverleibung entsteht eine sehr starke Vergrößerung der regionären Lymphdrüsen und daran anschließend eine generalisierte Tuberkulose, die ebenfalls in etwa 6—8 Wochen tödlich endet. Spritzt man dagegen Rindern Tuberkelbazillen unter die Haut, welche aus Fällen menschlicher Schwindsucht gezüchtet worden sind, so tritt nur eine lokale Reaktion an der Impfstelle und eine geringfügige Schwellung der zugehörigen Lymphdrüsen ein, die sich später zurückbildet.

Auch auf dem Wege der Inhalation und der Verfütterung von Kulturaufschwemmungen gelingt es bei jungen Rindern regelmäßig, eine fortschreitende Perlsuchtinfektion hervorzurufen. Mit menschlichen Bazillen läßt sich auf diese Weise nur eine auf die regionären Drüsen sich erstreckende Tuberkulose erzielen.

Bei Meerschweinchen fällt der Unterschied in der pathogenen Wirkung des Rindertuberkuloseerregers, des „Typus bovinus“ des Tuberkel-

bazillus, wie man ihn im Gegensatz zum menschlichen Tuberkelbazillus, dem „Typus humanus", genannt hat, letzterem gegenüber nicht besonders auf, wohl aber beim Kaninchen. Kaninchen kann man bei subkutaner Impfung mit geringen Mengen des Typus bovinus töten, während die Infektion mit wesentlich höheren Dosen der menschlichen Bazillen von diesen Tieren oft überwunden wird. Bei intravenöser Einverleibung des infektiösen Materials werden diese Unterschiede noch deutlicher. Beim Schwein liegen die Verhältnisse ähnlich. Auch hier findet man, wenn man die Infektionsdosen genau bestimmt, daß die Tiere zwar dem Typus humanus gegenüber nicht unempfindlich sind, daß aber der Typus bovinus, vor allem bei Verfütterung, in wesentlich kleineren Dosen und mit größerer Regelmäßigkeit wirksam ist.

Die angeführten Unterschiede zwischen den beiden Typen des Tuberkelbazillus, namentlich auch in der Pathogenität für verschiedene Tiere, sind so konstante, daß an einer Verschiedenheit der Erreger der Menschen- und der Rindertuberkulose nicht gezweifelt werden kann. Die vielfachen Einwände, welche gegen diese Lehre erhoben wurden und immer wieder erhoben werden, sind nicht stichhaltig. Man muß allerding stets gleichaltrige und auf denselben Nährmedien gewachsene Kulturen in gleichen, abgewogenen Mengen zur Anstellung von vergleichenden Untersuchungen heranziehen und muß auch Tiere gleichen Alters und gleicher Rasse für die Infektionsversuche wählen.

Als Beweismittel gegen die Verschiedenheit des Typus humanus und des Typus bovinus wurde von einigen Autoren die Inkonstanz der erwähnten morphologischen, kulturellen und tierpathogenen Eigenschaften ins Feld geführt. Ferner sollte es angeblich gelingen, durch Tierpassagen die eine Art in die andere überzuführen. Alle diese Versuche können nicht als einwandfrei bewiesen gelten. *Kossel, Weber* und *Heuss* züchteten aus ihrem zahlreichen Tiermaterial selbst nach mehrfachen Passagen schließlich immer wieder Bazillen desjenigen Typus heraus, der zur Infektion des ersten Tieres der betreffenden Reihe benutzt war. Schließlich hat man auch gegen die Trennung der Säugetiertuberkulose in jene 2 Typen Ergebnisse wechselseitiger Immunisierungsversuche ins Feld geführt. Wie wir bei der Besprechung der Tuberkulose-Immunität noch sehen werden, ist es möglich, durch Vorbehandlung mit menschlichen Tuberkelbazillen Rinder gegen das Perlsuchtvirus zu immunisieren. Diese Tatsache beweist aber keineswegs, daß deswegen beide Arten der Infektionserreger in ihren pathogenen Eigenschaften identisch sind. Bei der Beurteilung der Frage, ob künstlich Immunität gegen Tuberkulose erzielt ist, muß mehr als es bisher geschehen ist, der künstlich erhöhten Resistenz, die nicht spezifisch ist, Rechnung getragen werden. Das gilt namentlich für die Untersuchungen von *Möller*, *Friedmann* u. a. Nach diesen Autoren soll eine Immunisierung gegen Säugetiertuberkulose auch durch Vorbehandlung der Tiere mit Kaltblüter-Tuberkelbazillen oder gar mit saprophytischen Mikroorganismen aus der Gruppe der säurefesten Bazillen gelingen. Bis jetzt ist noch nicht erwiesen, daß hier wahre Immunität erzielt ist, vielmehr gewinnt man den Eindruck, daß die Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen nur schwerer haftet oder langsamer verlaufende Krankheitsprozesse bei solchen Tieren hervorruft, bei denen Knötchenbildung infolge einer wenn auch gering-

fügigen Vermehrung irgendwelcher säurefester Bazillen stattfand. Es muß noch weiter erforscht werden, bis zu welchem Umfange auch bei der wechselseitigen Immunisierung von Bazillen des Typus humanus und bovinus bei Rindern derartige Resistenzerhöhungen eine Rolle spielen.

Empfänglichkeit des Menschen für den Typus bovinus. Die Frage, ob der Mensch für den Typus bovinus des Tuberkelbazillus empfänglich ist, ist Gegenstand überaus zahlreicher Untersuchungen gewesen und muß, wenn auch mit gewissen Einschränkungen, bejaht werden. Es sind von verschiedenen Autoren aus Krankheitsprodukten des menschlichen Körpers Tuberkulosestämme gezüchtet worden, über deren Zugehörigkeit zum Typus bovinus auf Grund der morphologischen, kulturellen und tierpathogenen Eigenschaften kein Zweifel bestehen kann. Diese Stämme wurden allerdings fast ausschließlich aus Tuberkulosefällen isoliert, bei denen der mutmaßliche primäre Herd der Infektion im Darmkanal lag. Meist handelte es sich um Darmgeschwüre oder um Mesenterialdrüsen von Kindern. Auch bei Hauttuberkulose solcher Leute, die mit Fleisch oder Ausscheidungen tuberkulöser Rinder häufiger in Berührung kommen, also z. B. Schlächter und Abdecker, ist verschiedentlich der Typus bovinus als Erreger festgestellt worden. Das Vorkommen von Tuberkelbazillen des Typus bovinus bei solchen Krankheitsfällen, bei denen der Verdauungstraktus die Eintrittspforte des Virus bildete, ist dadurch sehr leicht zu erklären, daß die Erreger der Rindertuberkulose, wie wir später sehen werden, in der Regel durch Nahrungsmittel, in erster Linie durch Milch oder Milchprodukte, die von tuberkulösen Kühen stammen, in den menschlichen Körper gelangen. Übrigens sind keineswegs alle Fälle primärer Darmtuberkulose auf diese Weise entstanden, sondern in der Regel bildet der Typus humanus hier den Infektionsstoff, wie wir bei der Besprechung der Tuberkuloseübertragung besprechen werden.

Man kann den heutigen Standpunkt über die Bedeutung der von tierischer Tuberkulose herrührenden Tuberkelbazillen für den Menschen kurz dahin präzisieren, daß eine Infektion durch den Typus bovinus wohl möglich ist, namentlich durch Milch und Milchprodukte, welche von perlsüchtigen Kühen stammen, daß aber die Bedeutung dieser Infektionen für die Verbreitung der menschlichen Tuberkulose nur sehr gering anzuschlagen ist im Vergleich zu den Gefahren, welche der Typus humanus, der gewöhnliche Erreger der Lungenschwindsucht, mit sich bringt. Wenn die Tiertuberkulose eine große Bedeutung für die Entstehung und Verbreitung der menschlichen Phthise hätte, so würde, woraufschon *Koch* damals hinwies, die primäre Darmtuberkulose eine weit häufigere Krankheit sein, da namentlich in großen Städten tuberkelbazillenhaltige Milch und Butter in großen Mengen genossen wird. Auch die Erfahrungen aus Ländern, in denen die Rindertuberkulose nicht eine derartige Verbreitung hat wie bei uns, bzw. wo Kuhmilch zur Säuglingsnahrung nicht verwendet wird, z. B. in Japan und Grönland, zeigen, daß die Häufigkeit der Schwindsucht und im besonderen auch der primären Darmtuberkulose darum keine geringere ist.

Geflügeltuberkulose. Was die Geflügeltuberkulose anbetrifft, so ist der Erreger dieser Seuche früher als dem Tuberkelbazillus der Säugetiere und des Menschen identisch erklärt worden. Tuberkulose ist unter dem Geflügel am meisten bei den Hühnern zu finden, danach kommen Tauben, Fasanen, Trut-

hühner. Gänse und Enten scheinen gegenüber dem Virus refraktär zu sein. Pathologisch-anatomisch ist die Hühnertuberkulose durch den Befund weißgelber, harter, im Innern oft verkäster, haselnuß- bis walnußgroßer Knoten charakterisiert, die ihren Sitz vorwiegend im Darm und in der Leber haben. Die Erreger der Krankheit, welche in großen Mengen in diesen Knoten anzutreffen sind, unterscheiden sich noch weit auffälliger von dem Typus humanus, als die Perlsuchtbazillen. Morphologisch bieten sie ein geradezu pleomorphes Verhalten. Man sieht in Ausstrichen aus Kulturen neben schlanken, geraden oder leicht gebogenen kürzere und plumpere, ferner kolbenförmige und schlecht färbbare Bazillen sowie vor allem fadenartige, verzweigte Formen. Die Färbbarkeit ist im ganzen eine leichtere, als diejenige des menschlichen Tuberkelbazillus, es besteht aber auch hier ausgesprochene Säure- und Alkoholfestigkeit. Die markantesten Unterschiede bietet die Kultur. Während beide Typen des Säugetiertuberkelbazillus bei Temperaturen, die über 40° C liegen, nicht mehr wachsen, findet beim Erreger der Hühnertuberkulose bei 45° noch eine üppige Vermehrung statt, ja selbst bei 50° sistiert das Wachstum noch nicht völlig, wenn auch bei so hohen Wärmegraden die Kulturen nicht mehr typisch sind. Im allgemeinen gehen die Kulturen des Geflügeltuberkulosebazillus schneller an, als die des Säugetiertuberkuloseerregers. Auf Glycerinagar und auf Serum entwickelt sich in etwa 10 Tagen ein üppiger weißlicher, mattglänzender Rasen, der sich durch seine feuchte und fettige Beschaffenheit von dem trockenen und spröden Rasen des menschlichen Tuberkelbazillus auch dann noch leicht unterscheiden läßt, wenn er nach einigen Wochen faltig wird und eine mehr gelbliche Farbe annimmt. Die Kulturmasse selbst ist weich. In Bouillon wächst der Erreger der Geflügeltuberkulose weniger kompakt, als derjenige der Säugertuberkulose, auch am Boden findet, da das Sauerstoffbedürfnis ein nicht so ausgesprochenes ist, eine Vermehrung der Keime statt. Die Kulturen sind wesentlich haltbarer, als diejenigen des menschlichen Tuberkelbazillus, sie können bis zu 2 Jahren ihre Entwicklungsfähigkeit und ihre Virulenz bewahren.

Im Tierversuch erweist sich der Erreger der Geflügeltuberkulose für Meerschweinchen wenig pathogen, dagegen ist das Kaninchen empfänglich. Typische tuberkulöse Veränderungen findet man allerdings bei diesen Tieren, wenn sie der Infektion mit Hühnertuberkulose erliegen, nicht, dagegen regelmäßig eine starke Milzschwellung. Am meisten eignen sich als Versuchstiere Hühner und Tauben, die bei jeder Infektionsart eingehen. Ob Geflügel auch für die Erreger der menschlichen Tuberkulose empfänglich ist, das ist eine noch viel umstrittene Frage. Nur vom Papagei wissen wir, daß er an beiden Arten der Tuberkulose, Säugetier- wie Vogeltuberkulose, spontan erkranken kann. Daß aber Hühner und Tauben z. B. durch Fütterung mit Sputum schwindsüchtiger Menschen an Tuberkulose erkranken können, wie dies mehrfach beschrieben wurde, muß nach den Übertragungsversuchen, die *Nocard* und andere Autoren anstellten, zunächst stark angezweifelt werden. Jedenfalls haben wir daran festzuhalten, daß der Bazillus der Geflügeltuberkulose von dem Erreger der Tuberkulose der Säugetiere artverschieden ist.

Kaltblütertuberkulose.

Dasselbe gilt von dem als Erreger der Fischtuberkulose bezeichneten Mikroorganismus. Dieser Bazillus wurde zuerst in einem Tumor eines Karpfens gefunden. Er wächst bei Temperaturen von 12—36° C, am üppig-

sten bei 25° und bildet auf Agar weißliche fettartige Kolonieen. In Bouillon tritt keine allgemeine Trübung, sondern krümeliges Wachstum am Boden des Röhrchens ein. Morphologisch und tinktoriell verhält er sich ebenso wie der menschliche Tuberkelbazillus. Für Frösche ist der Bacillus tuberculosis piscium pathogen. Bei Impfung in den Rückenlymphsack gehen die Frösche in einigen Wochen zugrunde und weisen tuberkelartige, zum Teil verkäste Knoten in den inneren Organen auf. Ob der Fischtuberkelbazillus wirklich ein häufig vorkommender Infektionserreger ist, muß dahingestellt bleiben; die Beobachtungen sind vorläufig so wenig zahlreich, daß diese Frage noch unentschieden bleiben muß. Die Ansicht, daß es sich hier um Säugetiertuberkelbazillen handeln könne, die durch die Passage durch den Kaltblüterorganismus andere Eigenschaften angenommen hätten, ist jedenfalls irrig. Man kann den Erreger der Säugetiertuberkulose nicht, wie *Bataillon* und *Terre* sowie *Dubard* behauptet haben, durch Kaltblüterpassagen in einen Fischtuberkelbazillus umzüchten. Der echte Tuberkelbazillus vermag sich zwar, wie vielfache Übertragungsversuche ergeben haben, im Organismus der Kaltblüter lange Zeit zu halten und wird in die verschiedensten Organe verschleppt, aber eine Vermehrung findet nicht statt. Man muß bei Züchtungsversuchen aus Kaltblütern stets bedenken, daß in Schlamm, Moos, Gras usw. zahlreiche Arten säurefester Saprophyten vorkommen, welche von diesen Tierarten häufig aufgenommen werden und dann leicht zu diagnostischen Irrtümern Veranlassung geben. Derartigen Trugschlüssen sind anscheinend die französischen Forscher ebenso zum Opfer gefallen wie *Möller*, der aus einer mit Phthisikersputum geimpften Blindschleiche einen besonderen Bazillus der Blindschleichentuberkulose gezüchtet haben will.

Tuberkulose-ähnliche Bazillen.

Außer den soeben kurz besprochenen Mikroorganismen gibt es noch eine ganze Reihe von Stäbchen, die dem Tuberkelbazillus in ihrem morphologischen Aussehen und in ihrer Säure- bzw. Alkoholfestigkeit sehr ähnlich sind. Man findet solche Bakterien z. B. nicht selten in Milch und Butter, sowie auf Mist. Auch bei Lungengangrän sind verschiedentlich aus dem Sputum säurefeste Bazillen gezüchtet worden. Diese unterscheiden sich aber vom Tuberkelbazillus meist dadurch, daß sie auf Glycerinagar schon nach 24 Stunden deutlich sichtbare Kolonieen entwickeln. In zweifelhaften Fällen wird das Tierexperiment leicht die Entscheidung herbeiführen. Auf die Smegmabazillen werden wir weiter unten hinzuweisen haben. Daß auch der Leprabazillus dem Tuberkelbazillus sehr nahesteht, wurde bereits in Kapitel 22 auseinandergesetzt.

Formen der menschlichen Tuberkulose.

Auf die klinischen Erscheinungen der menschlichen Tuberkulose und die pathologisch-anatomischen Befunde einzugehen, ist hier nicht der Ort. Sie sind bekanntlich so mannigfaltig je nach dem Sitz der Erkrankung und der Ausbreitung und Schwere des Leidens, daß schon aus diesem Grunde eine auch nur kürzere Besprechung zu weit führen würde. Die häufigsten Formen der Tuberkulose sind die Lungen- und Kehlkopfschwindsucht, ferner die Drüsentuberkulose, die Knochen- und Gelenktuberkulose, die Tuberkulose des Urogenitalapparates, die Tuberkulose des Gehirns und der Meningen, die Darmtuberkulose und die Hauttuberkulose, auch Lupus genannt. Die akute Miliartuberkulose kommt, wie aus den ausgezeichneten Beobachtungen von *Weigert* hervorgeht, fast stets durch einen Einbruch größerer Mengen von Tuberkel-

bazillen, z. B. aus verkästen Drüsen, direkt in das Blutgefäßsystem zustande.

Eintrittspforten des Tuberkelbazillus beim Menschen. Lungen.

Wenn wir uns fragen, auf welchen Wegen die Tuberkelbazillen in den menschlichen Körper eindringen, so ist als weitaus häufigster Infektionsweg der Respirationstraktus zu betrachten. Die Tuberkelbazillen werden mit der Luft, in der sie häufig genug durch den Tierversuch nachgewiesen wurden, aspiriert und können auf diese Weise, wie Inhalationsversuche gezeigt haben, bis in die feinsten Bronchiolen und in die Alveolen gelangen. Dieser Infektionsmodus ist als der gewöhnliche zu betrachten. Es gibt allerdings auch namhafte Autoren, welche annehmen, daß die Schwindsuchtskeime erst auf dem Umwege durch die Hals-, bzw. Bronchialdrüsen, in welche sie von den Tonsillen aus aufgenommen würden, in die Lunge gelangen. Diese Theorie ist, namentlich, was die Entstehung der tuberkulösen Pleuritis anbetrifft, die ja sehr oft der Lungenerkrankung vorausgeht, nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, positive Beweise für ihre Richtigkeit sind allerdings bisher nicht erbracht. Das Nächstliegendste ist jedenfalls immer die Inhalationstheorie. Der letzteren gegenüber hat man besonders eingewendet, daß die Inhalation verstäubten tuberkelbazillenhaltigen Sputums bei Tieren stets eine multiple Entstehung von Tuberkeln in der Lunge im Gefolge habe. Diese Behauptung trifft jedoch nur soweit zu, als sehr dichte Aufschwemmungen der Tuberkuloseerreger diesen Effekt hervorrufen. Sobald man aber den natürlichen Verhältnissen entsprechend ein Material inhalieren läßt, das nur wenige Tuberkelbazillen enthält, sieht man bei den Versuchstieren auch isolierte tuberkulöse Herde entstehen, welche ganz ähnlich, wie bei der menschlichen Lungentuberkulose, in käsige Pneumonie und Kavernenbildung übergehen. Die Lunge erkrankt deshalb am häufigsten von allen Organen primär, weil hier die Infektionsgelegenheit infolge der Einatmung der Erreger die größte ist. Die oberen Luftwege sind abgesehen von den später zu besprechenden Stellen durch ihr Epithel und den Flimmerstrom besser geschützt und können etwa eingedrungene Keime eher eliminieren, als die Schleimhäute der feinsten Bronchien und Alveolen. Daß der tuberkulöse Prozeß in der Regel in der Lungenspitze sich lokalisiert, diese allgemein anerkannte Erfahrungstatsache ist durch mechanische Momente begründet: die Spitze wird schlechter ventiliert, sie atmet nach *Hanaus* Untersuchungen gut ein, aber die Exspiration ist eine schlechte. Infolge der weniger tiefen Exspiration werden eingedrungene Teilchen aus ihr weniger sicher herausgeschafft, als aus anderen Teilen der Lunge. Man findet daher, daß auch gewöhnlicher Staub und Ruß in den Spitzen der Lunge in verhältnismäßig größeren Massen abgelagert wird, als in tiefergelegenen Partieen.

Kehlkopf.

Von den Luftwegen erkrankt bekanntlich weiterhin besonders häufig der Kehlkopf. Auch hier entsteht die primäre Tuberkulose nicht, wie einige Autoren behaupten, auf dem Wege der Blut- oder Lymphbahnen, sondern auch hier ist es der Luftstrom, welcher die Tuberkelbazillen mit sich führt. Es kommen zweifellos auch Fälle primärer Kehlkopftuberkulose vor, bei welchen die mit der Inspirationsluft eindringenden Erreger, bevor sie in die tieferen Luftwege gelangen, im Kehlkopf abgefangen werden und einen günstigen Boden für ihre Ansiedlung finden. In den weitaus häufigsten Fällen ist die Kehlkopfschwindsucht aber eine

sekundäre, d. h. die Schleimhaut wird durch das Sekret der tuberkulösen Lunge, welches beim Husten und Sprechen immer wieder den Kehlkopf passiert, infiziert. Die anatomischen Verhältnisse bedingen, daß die Tuberkelbazillen in dem faltigen und buchtigen Kehlkopf, welcher zudem an Stelle des Flimmerepithels stellenweise mit Plattenepithel ausgekleidet ist, leichter haften, als an der glatten Wand der Luftröhre. Die oberen Luftwege werden sehr viel seltener Sitz tuberkulöser Prozesse. Die Nasenschleimhaut ist infolge ihrer starken Schleimsekretion gegen das Haften der Tuberkelbazillen in ziemlich hohem Grade geschützt.

Tonsillen. Häufiger hingegen kommt es zur primären Ansiedlung der Tuberkuloseerreger in den Gaumentonsillen und in der Rachenmandel. Der buchtige Bau und die lockere Beschaffenheit des lymphatischen Gewebes erleichtert hier eine Ansiedlung. Wir müssen nach den Ergebnissen umfangreicher histiologischer Untersuchungen dieser Gebilde annehmen, daß sie häufiger, als man früher glaubte, die Eintrittspforte des Tuberkelbazillus bilden und daß namentlich bei der so häufigen Halsdrüsentuberkulose die Tuberkelbazillen auch dann von den Tonsillen aus in die Drüsen gelangt sind, wenn primäre Veränderungen im Rachen fehlen.

Digestionstraktus. Vom Digestionstraktus aus kommt eine tuberkulöse Infektion des Menschen ebenfalls nicht selten zustande. Mundhöhle und Oesophagus setzen allerdings durch ihr resistentes Pflasterepithel dem Eindringen der Bazillen einen erheblichen Widerstand entgegen und auch die Magenschleimhaut ist infolge der stark sauren Reaktion ihres Sekrets in erheblichem Grade geschützt. Dagegen finden die Tuberkelbazillen, welche mit infizierten Nahrungsmitteln, z. B. mit der Milch tuberkulöser Mütter und Ammen, dem Körper einverleibt oder aber, was weit häufiger der Fall ist, mit tuberkulösem Sputum verschluckt, den Darm passieren, in den lymphatischen Apparaten desselben eine Ansiedlungsstätte. Es entwickeln sich entweder Darmgeschwüre oder aber die Tuberkelbazillen durchdringen die Darmwand, ohne nachweisbare Läsionen derselben zu erzeugen und rufen erst in den Mesenterialdrüsen krankhafte Erscheinungen hervor. Das letztgenannte Verhalten scheint für den kindlichen Darm die Regel zu sein, denn wir finden bei Kindern nur äußerst selten tuberkulöse Darmgeschwüre, häufig dagegen eine isolierte Mesenterialdrüsentuberkulose.

Entstehung der Drüsentuberkulose. Damit kommen wir auf die Entstehung der Drüsentuberkulose überhaupt. Drüsentuberkulose ohne Beteiligung anderer Organe des Körpers kommt dadurch zustande, daß die Tuberkelbazillen die Schleimhäute — die Haut kommt hier weniger in Betracht —, ohne äußere Erscheinungen an der Invasionspforte zu hinterlassen, durchdringen und nunmehr auf dem Lymphwege zu den regionären Drüsen weitertransportiert werden, wo sie sich ansiedeln. Es gehört zum Zustandekommen der Drüsentuberkulose ein lockerer Bau der Schleimhäute, welcher eine leichte Durchgängigkeit im Gefolge hat. Die Drüsentuberkulose ist deshalb hauptsächlich eine Krankheit des jugendlichen Alters, weil eben hier die genannten Vorbedingungen für ihr Zustandekommen in weit höherem Grade gegeben sind, als beim Erwachsenen. *Wohlgemuth* fand, daß unter 100 Fällen von Drüsentuberkulose 68·15 den 10 ersten Lebensjahren, weitere 20 dem zweiten

Lebensdezennium angehörten. Am häufigsten sind die Bronchialdrüsen affiziert, ein Beweis dafür, daß auch im Kindesalter die Tuberkulose meist durch die Einatmung der Erreger entsteht. Auch die Erkrankung der Halsdrüsen kommt in vielen Fällen durch Inhalation der Tuberkelbazillen, seltener wohl durch Aufnahme mit der Nahrung, durch Kontaktinfektion usw. zustande.

Haut-tuberkulose.

Wenden wir uns nun zur Tuberkulose der Haut, so sehen wir diese entweder als flächenartig sich ausbreitende Erkrankung (Lupus) oder als zirkumskripte Granulationsgeschwulst (Tuberculosis verrucosa cutis) oder schließlich in Form von Ulcerationen in Erscheinung treten. Der Lupus ist die häufigste dieser Erkrankungsformen und in seinem Aussehen so bekannt, daß er hier nicht näher beschrieben zu werden braucht. Er wird am häufigsten im Gesicht beobachtet und kommt wohl in der Regel dadurch zustande, daß Tuberkelbazillen durch Kratzen mit infizierten Fingern oder ähnliche Manipulationen in die Haut eingerieben werden. Die Annahme, daß der Lupus nur als eine lokale Äußerung einer irgendwo stattgehabten tuberkulösen Affektion, also als Metastase aufzufassen sei, hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Die Tuberculosis verrucosa cutis ist durch warzenähnliche Wucherungen charakterisiert, die sich namentlich nach Infektion oberflächlicher Hautverletzungen durch Tuberkelbazillen des Typus bovinus bilden. Sie kann als die typische Form bei Schlächtern, Tierärzten und solchen Leuten gelten, welche mit dem Fleisch tuberkulöser Tiere zu tun hatten und sich dabei das Virus in Hautverletzungen einimpften. Die tuberkulösen Ulcerationen sind selten und in ihrem Aussehen nicht besonders charakteristisch.

Tuberkulose der Knochen und Gelenke.

Die Tuberkulose der Knochen und Gelenke entsteht durch Verschleppung der Erreger durch die Lymph- oder Blutbahn. Daß Traumen die Entstehung dieser Erkrankungen zur Auslösung bringen können, ist bekannt; es wird durch sie ein locus minoris resistentiae geschaffen, an welchem sich die beispielsweise von infizierten Lymphdrüsen aus in den Säftestrom übergetretenen Tuberkelbazillen ablagern und nunmehr ihre zerstörenden Wirkungen entfalten.

Urogenital-tuberkulose.

Die Tuberkulose des Urogenitalsystems läßt sich ihrer Entstehung nach nicht immer leicht erklären. Im allgemeinen kann man für diejenigen Fälle, bei denen die von außen zugänglichen Schleimhäute als der Sitz der primären Erkrankung gelten müssen, eine Infektion von außen annehmen, während die Tuberkulose der Nieren, der Hoden und Ovarien wohl stets auf dem Wege der Blutbahn entsteht. Die Infektion der Schleimhäute kann durch den Geschlechtsverkehr erfolgen oder aber durch Berührung mit infizierten Fingern, Onanie usw. Die Blasentuberkulose ist vorwiegend eine sekundäre, entstanden im Anschluß an Nieren-, Nierenbecken- oder Ureterentuberkulose. Der Prozeß breitet sich entweder per continuitatem auf die Blase aus, oder die Schleimhaut der letzteren wird durch tuberkelbazillenhaltigen Urin infiziert. Im Sediment des Harnes sieht man die Tuberkelbazillen zu kleineren oder größeren Haufen angeordnet, stellenweise liegen sie auch im Innern der Eiterzellen (Fig. 83).

Bedeutung der Mischinfektionen.

Von besonderer Bedeutung für den Verlauf der Tuberkulose ist das Zustandekommen einer Mischinfektion. Wir finden in vorgeschrittenen Stadien im Sputum neben dem Tuberkelbazillus namentlich Eitererreger,

Staphylokokken, Streptokokken, Pyocyaneus, ferner nicht selten Tetragenus, Pneumokokken, Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen, Influenzabazillen usw. Daß diese Bakterien als Mischinfektionserreger aufzufassen sind, unterliegt keinem Zweifel, ihr Vorkommen im Sputumkern beweist, daß es sich nicht etwa um Verunreinigungen des Auswurfs aus den oberen Luftwegen handelt. Die genannten Mikroorganismen dringen wohl meist sekundär ein und siedeln sich in dem durch die Wucherung der Tuberkelbazillen bereits geschädigten Gewebe an. Umgekehrt kann es natürlich auch vorkommen, daß Lungenteile, welche durch andere Bakterien, beispielsweise den Influenzabazillus, entzündlich affiziert sind, sekundär durch den Tuberkelbazillus infiziert werden. Sobald ein tuberkulöser Prozeß durch Eitererreger sekundär infiziert wird, geht der Zerfall des Gewebes schneller vor sich, als bei rein tuberkulösen Prozessen. Es ist daher das Eintreten einer Mischinfektion durch prophylaktische Maßnahmen nach Möglichkeit zu verhüten. Saprophytischen Bakterien, z. B. dem Tetragenus, die sich im Kaverneninhalt vermehren, ist weniger Bedeutung zuzumessen.

Diagnose. Die Diagnose der Tuberkulose kann mit Sicherheit nur durch den Nachweis der Infektionserreger erbracht werden. Bei der Untersuchung von Sputum im mikroskopischen Präparat kommt es darauf an, daß man auch wirklich Lungensputum ausstreicht. Man läßt am besten die Patienten ihr erstes Morgensputum in eine sterile Glasschale entleeren und sucht sich aus diesem entweder die linsenförmigen Bröckchen heraus, welche das Kavernensputum charakterisieren, oder aber man wählt eitrige Partieen, die man vor dem Ausstreichen durch Waschen in sterilem Wasser von ihren äußeren Schichten, die Beimengungen aus der Mund- und Rachenhöhle enthalten, befreit. Außer der speziellen Untersuchung auf Tuberkelbazillen soll man stets auch ein Präparat einfach mit verdünntem Fuchsin oder Methylenblau sowie nach *Gram* färben, um sich über Zahl und Art der Begleitbakterien zu orientieren. Wenn auch in der Mehrzahl der Fälle von offener Tuberkulose der Nachweis von Tuberkelbazillen bei sorgfältiger Untersuchung, die sich selbstverständlich nicht auf ein einziges Präparat beschränken darf, durch die einfache Färbung der Deckglaspräparate nach den früher beschriebenen Methoden gelingen wird, so gibt es doch auch Fälle, wo besondere Untersuchungsverfahren herangezogen werden müssen.

Für die Untersuchung des Sputums ist hier die Konzentrierung der Erreger notwendig. Man verwandelt zu diesem Zweck größere Mengen des meist zähschleimigen Sputums in eine dünne gleichmäßige Flüssigkeit, aus welcher die Bazillen entweder absedimentiert oder auszentrifugiert werden. Nach *Biederts* Angaben soll man das Sputum mit geringen Mengen Natron- oder Kalilauge kochen, *Spengler* empfiehlt eine Vorverdauung des Auswurf durch Pankreasferment. *Strohschein* hat folgendes Verfahren angegeben: Man versetzt 5—10 *ccm* Sputum je nach der Konsistenz desselben mit der 2- oder 3fachen Menge einer Borax-Borsäurelösung (8 *g* Borax in 100 *ccm* heißen Wassers gelöst, dazu 12 *g* Borsäure und nochmals 4 *g* Borax) und schüttelt die Mischung so lange, bis sich keine gröberen Flöckchen mehr zeigen. Alsdann läßt man sedimentieren und untersucht den Bodensatz.

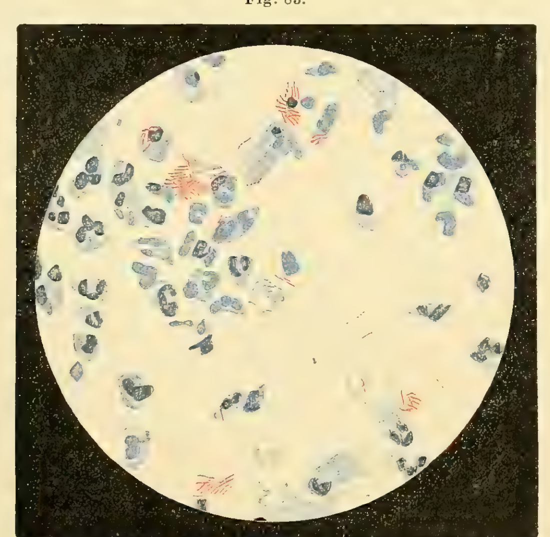
Eine Anreicherung der Tuberkelbazillen kann man nach *Jochmanns* Verfahren dadurch erzielen, daß man das Sputum mit etwa der

doppelten Menge einer Bouillon versetzt, die aus Nährstoff Heyden bereitet wurde (Nährstoff Heyden 5, Kochsalz 5, Glycerin 30, Normalkristallsodalösung 5, Aq. dest. 1000), und nach 24stündiger Bebrütung bei 37° C den Bodensatz der Vorkultur untersucht. In ähnlicher Weise kann man übrigens auch bei der Untersuchung von Urin und von Milch vorgehen, die man allerdings zweckmäßig vorher zentrifugiert.

Tuberkelbazillen in Fäces nachzuweisen ist mitunter, wenn man nicht direkt schleimige oder eitrige Beimengungen findet, die man als Geschwürssekrete ansprechen kann, recht schwierig. Es empfiehlt sich hier zunächst, eine Aufschwemmung der Stuhlproben mit sterilem Wasser herzustellen und diese dann auf säurefeste Stäbchen zu untersuchen.

Die Differentialdiagnose, ob es sich bei einem Befunde säurefester Bazillen auch wirklich um Tuberkelbazillen handelt, kann häufig nur

Fig. 83.



Tuberkelbazillen im Harn bei Blasentuberkulose.

durch das Tierexperiment entschieden werden. Sie wird in der Praxis besonders bei der Untersuchung von Urin in Betracht kommen, in welchem bekanntlich sehr häufig säurefeste Bakterien, sogen. „Smegmabazillen“ gefunden werden. Diese unterscheiden sich allerdings von den Tuberkelbazillen in der Regel schon dadurch, daß sie auf Glycerinagar wesentlich schneller wachsen und auch weniger säurefest sind, doch kommt es vor, daß diese Unterscheidungsmerkmale im Stich lassen. Die Diagnose „Urogenitaltuberkulose“ läßt sich also mikroskopisch allenfalls in den wenigen Fällen stellen, in denen das eitrige Urinsediment typische sogen. „Zöpfe“ von Tuberkelbazillen enthält, aber auch hier ist die intraperitoneale Infektion von Meerschweinchen mit dem Bodensatz des zentrifugierten Harnes die sicherste Methode der Diagnose. Die Untersuchung von Milch auf Tuberkelbazillen geschieht am zweckmäßigsten derart, daß man zunächst größere Mengen derselben scharf zentrifugiert und dann den Bodensatz und die Fettschicht mikroskopisch untersucht und

von beiden Meerschweinchen intraperitoneal einspritzt. Ebenso verfährt man mit Butter, die vorher verflüssigt wurde. Auch in Milch und Butter kommen säurefeste Bakterien vor, die den Tuberkelbazillen nicht nur in morphologischer und biologischer Hinsicht, sondern bis zu einem gewissen Grade auch in ihren Wirkungen im Tierkörper ähnlich sind und deswegen „Pseudotuberkelbazillen" genannt werden. Bei Pseudotuberkulose weisen die intraperitoneal geimpften Meerschweinchen außer den Nekroseherden in Milz und Leber Knötchen auf dem Peritoneum und Verkäsung der retroperitonealen Lymphdrüsen, sowie der Mesenterialdrüsen auf. Aber es fehlen die für Tuberkulose so charakteristische starke Vergrößerung der Milz und Leber und die glashellen Knötchen in der Lunge. Die genauere histiologische Untersuchung wird in diesen Fällen häufig erst ein endgültiges Urteil ermöglichen. Auch für die Untersuchung von exstirpierten Drüsen- oder sonstigen Gewebsstückchen, ferner für die Untersuchung tuberkuloseverdächtiger Körperflüssigkeiten, z. B. Pleuraexsudat, ist in erster Linie das Tierexperiment heranzuziehen, ebenso für die Prüfung, ob im Staub eines Zimmers usw. Tuberkelbazillen vorhanden sind. Wenn man ein Material verimpft, das man von vornherein als stark bakterienhaltig ansehen kann, so empfiehlt es sich immer, eine größere Anzahl von Meerschweinchen subkutan zu infizieren, damit nicht möglicherweise alle Versuchstiere durch Sepsis zugrunde gehen. Wenn sich ausgesprochene Drüsenschwellungen in den der Impfstelle zunächst gelegenen Regionen eingestellt haben, kann man die Tiere töten und in deren Krankheitsprodukten die Erreger nachweisen.

Übertragung der Tuberkulose.

Wir hatten gesehen, daß die menschliche Tuberkulose am häufigsten dadurch entsteht, daß die Erreger eingeatmet werden. Wie kommen nun aber die Tuberkelbazillen in die eingeatmete Luft? Sind dieselben in der Außenwelt so weit verbreitet und sind sie außerhalb des tierischen Organismus einer Vermehrung fähig, daß man mit einem ubiquitären Vorkommen rechnen muß? Die Antwort auf diese Frage lautet auch hier wie bei den bisher beschriebenen Infektionskrankheiten: in erster Linie ist der kranke Mensch die Ursache der Verbreitung der für den Menschen gefährlichen Krankheitserreger. Das Sputum der an Lungentuberkulose Leidenden ist die Hauptquelle von Neuinfektionen, ihm gegenüber kommen die Dejekte von Personen, welche an Darmtuberkulose erkrankt sind, ebensowenig in Betracht, wie der Eiter tuberkulöser Geschwüre, wenn auch diese Krankheitsprodukte natürlich gelegentlich einmal Tuberkelbazillen übertragen können. Der Auswurf der Phthisiker enthält bekanntlich in den vorgeschritteneren Stadien des Leidens enorme Mengen von Tuberkelbazillen und die Beseitigung des ausgehusteten Sekretes wird, wie man sich leider so oft überzeugen kann, häufig in wenig vorsichtiger Weise bewerkstelligt. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß dem Tuberkuloseerreger, wenn er auch keine Dauerformen bildet, eine auffallend hohe Widerstandsfähigkeit gegen äußere Schädlichkeiten zukommt; er wird sich also, wenn er mit dem Sputum in der Außenwelt verbreitet wurde, lange Zeit in infektionstüchtigem Zustande halten können. Diese Annahme besteht in der Tat zu Recht, wie umfangreiche und sehr sorgfältige Versuche namentlich von *Cornet* gezeigt haben: der Tuberkelbazillus findet sich überall dort, wo er mit dem Auswurf des Kranken hingelangt, und man kann ihn leicht durch den Tierversuch

im Staube der Wohnungen nachweisen, in denen Tuberkulöse mit der Beseitigung ihres Lungensekretes nicht vorsichtig zu Werke gingen. Ubiquitär kann man aber den Tuberkelbazillus deswegen doch nicht nennen, denn er vermag sich in der Außenwelt nicht zu vermehren und auch die Resistenz der verstreuten Bakterien gegen Licht und Austrocknung hat schließlich ihre Grenzen.

„Stäubchen-infektion." Für die Übertragung auf Gesunde ist vor allem die Tatsache von Wichtigkeit, daß die Erreger nur dann durch die Aufwirbelung von Staub aus dem auf dem Fußboden deponierten Sputum in die Luft überführt werden können, wenn dasselbe getrocknet und verstäubungsfähig ist. Solange die Masse des Auswurfs feucht ist, vermögen selbst die stärksten Luftströmungen die Bazillen nicht von ihm loszureißen. Der Straßenstaub ist im Gegensatz zum Staub der Wohnungen deshalb viel weniger gefährlich, weil hier die verspritzten Sputa einerseits durch Regen und sonstige atmosphärische Feuchtigkeit an der schnellen Austrocknung verhindert werden und andrerseits hier das Licht, namentlich das direkte Sonnenlicht, seine abtötende Wirkung leichter entfalten kann. In erster Linie kommt es also zur Staubinfektion in geschlossenen Wohn- und Arbeitsräumen. Besonders lehrreich ist in dieser Beziehung ein den natürlichen Verhältnissen möglichst nachgebildeter Versuch *Cornets.* Dieser ließ in einem Zimmer einen Teppich, der wenige Tage zuvor mit tuberkulösem Sputum bespuckt war, mit einem scharfen Besen so abfegen, daß reichlich Staub aus demselben aufgewirbelt wurde. In diesem Zimmer waren in verschiedener Höhe Käfige mit Meerschweinchen aufgestellt. Von 48 Tieren, welche die staubige Luft einatmen mußten, wurden 47 tuberkulös! Zur Aufwirbelung von Staub in den Wohnungen kommt es nicht nur durch Luftströme und durch absichtliche Maßnahmen, also durch trockenes Ausfegen, sondern auch durch schnelles und häufiges Gehen, durch das Schleppen der Frauenkleider usw. Daß auch durch Manipulieren mit Wäsche, in erster Linie mit Taschentüchern, in denen tuberkulöses Sputum angetrocknet ist, eine Verstäubung von Tuberkelbazillen stattfinden kann, ist einleuchtend. Der tuberkelbazillenhaltige Staub ist vor allem dadurch gefährlich, daß er eingeatmet wird. Unter besonderen Umständen kann er natürlich auch zur Infektion von Nahrungs- und Genußmitteln Veranlassung geben und mit diesen in den Magendarmkanal aufgenommen werden. Die Entstehung einer Tuberkulose des Intestinaltraktes auf diese Art dürfte immerhin selten sein.

„Tröpfchen-infektion." Die Bedeutung der „Stäubcheninfektion", wie man die soeben ihrem Wesen nach kurz skizzierte Ansteckungsart genannt hat, ist nun nicht die einzige Möglichkeit, wie die Tuberkelbazillen vom Kranken auf Gesunde übertragen werden können. Eine große Bedeutung kommt auch der sogenannten „Tröpfcheninfektion" zu, mit deren Wesen uns namentlich *Flügge* bekannt gemacht hat. Durch Versuche dieses Autors und seiner Schüler ist bewiesen worden, daß der Mensch beim Husten, Niesen und selbst bei lautem Sprechen mit feinsten Sekrettröpfchen auch pathogene, in der Mund- und Rachenhöhle vorhandene Bakterien in die Luft seiner Umgebung entleert, die auf andere, welche diese Luft einatmen, übertragen werden können. Diese infektiösen Tröpfchen sind flugfähig, sie können sich aber auch in ruhiger Luft längere Zeit schwebend erhalten und durch Luftströme weiter getragen werden. Es

bietet somit der Phthisiker für Personen, die in seiner Nähe leben, in erster Linie also Angehörige und Pfleger, auch eine direkte Gefahr. Die Tröpfchen werden natürlich nur in der nächsten Umgebung des Kranken als Infektionsquellen in Betracht kommen. Man hat durch Versuche mit Prodigiosus-Aufschwemmungen festgestellt, daß sich dieser feine Tröpfchennebel nur etwa 1 *m* nach vorn von dem Hustenden und in geringerer Ausdehnung auch nach den Seiten, nicht aber nach hinten erstreckt. Wenn man bedenkt, daß die Tröpfchen immerhin nur sehr wenige Tuberkelbazillen enthalten und daß zu deren Aufnahme in die Lunge von Gesunden immerhin doch günstige Vorbedingungen gegeben sein müssen, so wird man der Tröpfcheninfektion im allgemeinen eine geringere Bedeutung für die Verbreitung der Tuberkulose zuschreiben müssen, als der Infektion durch verstäubtes Sputum. Sie wird am gefährlichsten sein in Schlafräumen.

Übertragung durch Nahrungsmittel.

Wenden wir uns nun der Verbreitung der Tuberkulose durch Nahrungsmittel zu, so muß zugegeben werden daß die Milch tuberkulöser Kühe und ebenso Butter und Käse, welche aus solcher Milch gewonnen sind, zur Infektion des Menschen unter Umständen Veranlassung geben können. Meist wird es sich um Kinder handeln, deren Darmepithel für die Erreger noch leichter durchlässig ist, während Erwachsene, wie früher erwähnt, eine Darmtuberkulose sehr viel häufiger dann erwerben, wenn ihre Lungen bereits der Sitz einer tuberkulösen Affektion sind und sie ihr von Tuberkelbazillen wimmelndes Sputum häufig verschlucken. Wir brauchen seit *Kochs* Mitteilungen über die Unterschiede zwischen menschlichen und tierischen Tuberkelbazillen die letzteren nicht zu fürchten. Wenn der Perlsuchtbazillus beim Menschen Tuberkulose erzeugen würde, dann könnte die primäre Tuberkulose des Darmes und der Mesenterialdrüsen nicht eine so seltene Krankheit sein, denn Perlsuchtbazillen nimmt der Mensch mit Milch oder Butter zweifellos überaus häufig in sich auf. Bei systematischen Untersuchungen findet man in zahlreichen Milchproben Tuberkelbazillen, namentlich in solchen, die aus Sammelmolkereien oder aus größeren Betrieben stammen, in denen die Milch verschiedener Kühe gemischt wird. Es ist ja leicht erklärlich, daß hier nur eine der milchliefernden Kühe Eutertuberkulose zu haben braucht und mit deren Milch die ganze Mischmilch infiziert wird. Kühe, die hochgradig tuberkulös sind, und besonders solche, welche an Eutertuberkulose leiden, scheiden Tuberkelbazillen in großer Menge aus und ihre Milch ist für den Verkehr schon deshalb nicht zuzulassen, weil sie von kranken Tieren stammt. Die Milch solcher Tiere, die zwar noch keine ausgesprochenen Krankheitszeichen der Tuberkulose aufweisen, aber auf Tuberkulin deutlich reagieren, ist nicht zu beanstanden.

Das Fleisch von Rindern oder Schweinen, welche an hochgradiger generalisierter Tuberkulose erkrankt sind, kann unter Umständen ebenfalls die spezifischen Erreger enthalten. Die letzteren sind so resistent, daß sie sich lange halten, wenn die Fleischwaren in rohem, oder, wie es bei Wurstwaren häufig der Fall ist, nur leicht geräuchertem Zustande genossen werden. Aber nach dem Fleischbeschaugesetz wird das Fleisch hochgradig tuberkulöser Tiere in ungekochtem Zustande für den Verkehr nicht freigegeben und scheidet daher als Infektionsquelle aus.

Infektionsgelegenheit.

Fragen wir uns nach den näheren Umständen, aus denen die Gefahr der Tuberkuloseerkrankung für den Einzelnen und die Gesamtheit

des Volkes resultiert, so kommt vor allen Dingen der an Lungenschwindsucht leidende Mensch als Infektionsquelle in Betracht. Die Statistik der Todesursachen und die Listen der Krankenhäuser zeigen, daß die Zahl der Phthisiker eine sehr große ist. Wird doch z. B. in Preußen ein Siebentel aller Todesfälle durch Schwindsucht bedingt! Man darf daraus aber nicht, wie einige Autoren es wollen, folgern, daß jeder Mensch gewissermaßen ständig in Infektionsgefahr ist. Die zuerst von *Nägeli* auf Grund umfangreicher Leichenuntersuchungen aufgestellte Behauptung, daß der bei weitem größte Teil aller Erwachsenen Residuen alter tuberkulöser Infektion aufweise, beweist nicht, daß der Tuberkelbazillus ubiquitär ist, sondern nur, wie weit die Tuberkulose unter den Menschen verbreitet ist. Wir sahen, daß die Tuberkuloseerreger hauptsächlich in geschlossenen Räumen verbreitet werden, wenn die Kranken mit ihrem Auswurf unvorsichtig umgehen. Die Tuberkulose ist deshalb als eine Infektion anzusehen, bei welcher der Kulturzustand und im besonderen die Wohnungsverhältnisse der Kranken für die Übertragung von eminenter Bedeutung sind. In den hellen sauberen Wohnungen der Bessersituierten kommt es sehr viel seltener zu einer Verstreuung des Virus, weil hier in der Regel auch das tuberkelbazillenhaltige Sputum in einer für die Umgebung unschädlichen Form beseitigt wird. In den Wohnungen der Armen dagegen, die eng und staubig, dem Licht und der Luft wenig zugänglich sind, in denen ferner der Kranke seinen Auswurf oft in der unglaublich leichtsinnigsten Weise auf den Fußboden entleert, kommt es naturgemäß sehr viel leichter zu Infektionen der Mitbewohner. Es wohnen ja hier auch meist viel mehr Personen in den engen dumpfen Zimmern, als in den Häusern der Reichen und es werden deshalb auch häufig die Krankheitskeime auf mehrere Familienmitglieder gleichzeitig übertragen. Die Tuberkulose ist also eine ausgesprochene Wohnungs-, bzw. Familienkrankheit. Daß die Art der Wohnungsreinigung für die Tuberkuloseverbreitung nicht gleichgültig ist, leuchtet ohne weiteres ein: trockenes Ausfegen wirbelt Staub auf, der ja in erster Linie als Überträger der Tuberkelbazillen zu gelten hat, während feuchtes Aufwischen des Fußbodens eine Verstäubung des verspritzten infektiösen Sputums verhindert. Von der Familie erkranken unter diesen Verhältnissen ebenso oft die Ehegatten der Kranken, wie die Kinder. Es muß diese Erfahrungstatsache besonders betont werden.

Vererbung der Tuberkulose.

Wir kommen damit zur Frage der Vererbung. Die „hereditäre Belastung“ der Kranken hat bekanntlich schon seit langem in der klinischen Anamnese eine bedeutende Rolle gespielt und tut dies vielfach auch heute noch. Bis zu einem gewissen Grade ist die Frage, ob Eltern oder Geschwister, womöglich noch Großeltern usw. der Untersuchten an Tuberkulose leiden, ja berechtigt, aber die Hauptsache für die Erforschung der Krankheitsentstehung muß immer die Infektionsgelegenheit bleiben, nicht die Erblichkeit! Wenn Kinder einer tuberkulösen Mutter, die in stetiger engster Berührung, womöglich unter den unhygienischsten Verhältnissen, mit ihnen lebt, an Schwindsucht erkranken, so geschieht dies nicht, weil die Kinder die Tuberkulose ererbt haben, sondern weil sich fortdauernd die Gelegenheit bot, daß die Kinder das verstäubte oder verspritzte bazillenhaltige Sputum der Mutter einatmeten. *Cornet* verdanken wir sehr umfangreiche statistische Beweise für die im Gegensatz zur Vererbung weit wichtigere

Bedeutung der Infektionsgelegenheit. Wenn Kinder tuberkulöser Eltern frühzeitig, bevor eine Infektion erfolgen kann, von dieser entfernt und in anderen tuberkulosefreien Familien aufgezogen werden, so bleiben sie gesund. Man hat dies vielfach, namentlich in Waisenhäusern unumstößlich festgestellt. Kinder dagegen, welche von gesunden Eltern stammen, aber in Häusern aufgezogen werden, wo sie mit Schwindsüchtigen in nahe und häufige Berührung kommen, erkranken sehr leicht an Tuberkulose. Es ist deshalb auch gar nicht selten, daß, abgesehen von den bisher völlig gesunden Ehegatten, von denen wir schon sprachen, Personen aus der Umgebung eines Phthisikers erkranken, die in keinem Verwandtschaftsverhältnis zu ihm stehen, aber seinem Haushalt angehören, Dienstpersonal, Lehrlinge usw. Auch die häufigen Infektionen, die man beim Krankenpflegepersonal beobachtet, gehören hierher. Man muß allerdings immer bedenken, daß die Infektionsgefahr nur dann eine große ist, wenn der Kranke ein wirklich bazillenreiches Sputum entleert, was bekanntlich nicht in allen Stadien der Krankheit gleichmäßig der Fall ist, und mit diesem unvorsichtig umgeht.

Auf welche Weise sollte denn die „Vererbung" der Tuberkulose vor sich gehen? Da käme zunächst die germinative Übertragung des Virus in Frage. Durch den väterlichen Samen könnte die Frucht schon tuberkulös werden. Man hat verschiedentlich in dem Sperma von Phthisikern Tuberkelbazillen nachgewiesen, es handelte sich hier aber immer um Männer, die entweder an Nebenhodentuberkulose oder aber an Miliartuberkulose litten. Die Zahl der Bazillen ist auch in diesen Fällen eine so geringe, daß meist nur der Tierversuch positive Resultate gibt. Es ist nicht anzunehmen, daß die Tuberkelbazillen, die doch niemals in das Innere der Spermatozoen vordringen, sondern stets frei in der Samenflüssigkeit gefunden wurden, mit dem das Ei befruchtenden Samenfaden in das letztere eindringen; wenn dies wirklich der Fall wäre, so würde das Ei zweifellos sich nicht entwickeln, sondern zugrunde gehen, wie alle Zellen, die vom Tuberkelbazillus invadiert sind. Die Tierversuche haben jedenfalls, trotzdem die Bedingungen möglichst günstig gestellt wurden, niemals eine einwandfreie Übertragung von Tuberkelbazillen in die Eizelle durch den väterlichen Samen erkennen lassen.

Anders steht es mit der Frage, ob Tuberkelbazillen von der Mutter, auf plazentarem Wege auf den Fötus übergehen können. Diese Frage muß prinzipiell bejaht werden. Die Fälle kongenitaler Tuberkulose, bei welcher die primäre Lokalisation der Erreger in der Leber und den Pfortaderdrüsen des Kindes ihren Sitz hat, sind jedoch äußerst selten und werden nur beobachtet, wenn die Mütter in den äußersten Stadien der Tuberkulose sich befanden oder aber an Miliartuberkulose litten. Die in der Literatur beschriebenen Fälle zweifelloser kongenitaler Tuberkulose betreffen meist Föten von Müttern, die während der Schwangerschaft der Tuberkulose erlagen, oder aber Kinder, die nur wenige Tage oder Wochen lebensfähig waren. Ähnlich sind die Ergebnisse der Tierversuche: auch hier wurden positive Resultate nur durch enorme Mengen von Tuberkelbazillen erzielt, die den gesamten Organismus des Muttertieres mit den Erregern der Krankheit geradezu überschwemmten.

Also für die Verhältnisse der Praxis, wo die Kinder tuberkulöser Eltern nicht nur längere Zeit lebensfähig sind, sondern sogar viele Jahre

hindurch an latenter Tuberkulose leiden sollen, ist auch die plazentare Übertragung der Erreger sicherlich nicht von ausschlaggebender Bedeutung. Die Tuberkulose als Todesursache der Kinder kommt für die ersten Lebensmonate und -jahre viel weniger in Betracht, als in späteren Jahren, eben deshalb, weil ohne Zweifel die extrauterine Infektion seitens der tuberkulösen Anverwandten die entscheidende Rolle spielt.

Ererbte Disposition. Wenn somit eine direkte Vererbung des Tuberkulosevirus von den Eltern auf das Kind praktisch nicht in Betracht kommt, so ist doch die Vererbung einer Disposition zur Tuberkulose nicht ganz von der Hand zu weisen. Auch die Bedeutung dieser Dispositionsvererbung wird allerdings vielfach überschätzt. Sie dürfte weniger darin ihren Grund haben, daß den Tuberkelbazillen das Eindringen in den disponierten Organismus im Vergleich zum gesunden Körper erleichtert wird, als vielmehr darin, daß die Kinder von Tuberkulösen ganz im allgemeinen gegen Infektionen weniger widerstandsfähig sind. Auf die äußeren Kennzeichen der angebornen „phthisischen Anlage" ist nicht allzu viel zu geben. Die bekannten Zeichen des sogenannten „Habitus phthisicus", schmale, flache Brust, Abstehen der Schulterblätter, tiefliegende Supra- und Infraclaviculargruben, blasse, zarte Haut, weisen bei weitem nicht alle an Phthise erkrankenden Nachkommen Tuberkulöser auf und andrerseits kommen sie auch bei Personen zur Beobachtung, die weder aus tuberkulösen Familien stammen, noch selbst an Tuberkulose erkranken.

Erworbene Disposition. Neben der ererbten Disposition spielt eine zweifellos wichtigere Rolle die erworbene Disposition. Diese hängt vielfach mit der Beschäftigung zusammen und tatsächlich ist der Beruf, wie die Statistik zeigt, nicht ohne Einfluß auf die Tuberkulosemorbidität. Besonders gefährdet sind diejenigen Berufsarten, bei denen die Menschen zur Inhalation scharfen Staubes gezwungen sind, z. B. Steinarbeiter, oder bei denen das Handwerk eine gebückte Stellung erfordert, z. B. Schneider. In ersterem Falle schafft der Staub kleinste Verletzungen der Respirationsschleimhäute und erleichtert somit den mit ihm eindringenden Tuberkelbazillen die Invasion, in letzterem Falle ist wohl die schlechte Ventilierbarkeit der Lunge der Grund der häufigen Infektion. Daß hier wie überall die Infektionsgelegenheit erst das ausschlaggebende Moment ist und daß nebenbei die unhygienischen Zustände der Werkstätten, schlechte Ernährung usw. die Ansteckung erleichtern, ist nach unseren früheren Darlegungen ohne weiteres verständlich.

Auch Krankheitszustände schaffen vielfach für die Tuberkuloseinfektion eine Disposition. So wirkt die Zuckerharnruhr disponierend: Diabetiker gehen auffallend häufig nicht an ihrem Grundleiden, sondern an Tuberkulose zugrunde. Es ist damit aber noch nicht gesagt, daß die Tuberkulose hier immer ein sekundäres Leiden ist. Man muß annehmen, daß der abnorme Zustand des Stoffwechsels dem Tuberkuloseerreger sein Zerstörungswerk wesentlich erleichtert und daß infolgedessen auch Tuberkuloseherde, die bei einem Gesunden spontan ausheilen würden, beim Diabetiker zu einem fortschreitenden Prozeß werden, der nun rapide dem Leben ein Ende bereitet. Daß fernerhin Katarrhe der oberen Luftwege eine tuberkulöse Infektion vielfach erleichtern oder die Ausbreitung eines kleinen Herdes begünstigen, ist bekannt; es braucht in dieser Beziehung nur daran erinnert zu werden, daß die Lungen-

tuberkulose häufig im Anschluß an Influenza, Masern, Keuchhusten usw. auftritt oder manifest wird.

Tuberkulosehäufigkeit der einzelnen Lebensalter. Wenn wir die soeben kurz skizzierten Entstehungsursachen der menschlichen Tuberkulose noch einmal kurz zusammenfassen, so ist die Vererbung der Tuberkulose selbst als nicht erwiesen und das Bestehen einer besonderen Disposition als wenig bedeutungsvoll anzusehen. Das Hauptmoment bildet stets die Gelegenheit zur Infektion, und diese ist überall dort gegeben, wo der bazillenhaltige Auswurf eines Phthisikers verstäubt oder an feinsten Tröpfchen des Sekretes haftend in den Respirationstraktus des Gesunden eingeatmet wird. Betrachten wir nun die Tuberkulosehäufigkeit der einzelnen Lebensalter nach diesen Gesichtspunkten, so ergibt die Statistik, daß die Tuberkulosemortalität im Kindesalter zunächst eine relativ große ist, solange das Kind die größte Zeit des Tages im Hause zubringt und daselbst der Infektionsgefahr ausgesetzt ist. Sobald das Kind mehr ins Freie kommt, also etwa vom 3. Jahre ab, sinkt die Sterblichkeitsziffer und steigt erst wieder an, wenn das Erwerbsleben seine mannigfachen Schädigungen der Gesundheit zur Geltung kommen läßt und den Menschen wieder für den größten Teil des Tages an das Haus fesselt. Bis zum 60. Jahre etwa steigt die Mortalität andauernd, erst dann sinkt sie, weil die Berufsschädigungen nunmehr fortfallen, langsam ab. Beim weiblichen Geschlecht ist das Sterblichkeitsverhältnis in den späteren Kinderjahren ein etwas höheres, weil die Mädchen weniger ins Freie kommen, als die Knaben. Im mittleren Lebensalter jedoch fallen die Berufsinfektionen bei den Frauen größtenteils fort, so daß hier die Mortalität eine geringere ist.

Immunität. Daß einzelne Tierarten gegen die Infektion mit Tuberkelbazillen von Natur aus immun sind, haben wir bereits früher gesehen. Beim Menschen gibt es eine absolute Immunität wohl nicht. Wir müssen vielmehr annehmen, daß alle Rassen gleichmäßig für Tuberkulose empfänglich sind und daß dort, wo scheinbare Immunität besteht, nur der Mangel an Infektionsgelegenheit diese vortäuscht. Wenn virulente Tuberkelbazillen in genügender Zahl in einen menschlichen Organismus eindringen und daselbst haften, so kommt es stets zu einer Infektion. Allerdings ist der Verlauf der letzteren von der Resistenz des Betroffenen, die durch individuelle Anlagen und den Gesundheitszustand überhaupt bedingt wird, abhängig.

Seit der Entdeckung des Tuberkelbazillus war man eifrig bemüht, auf künstlichem Wege eine aktive oder auch passive Immunisierung gegen Tuberkulose zu erreichen. Die ersten diesbezüglichen Versuche wurden von *Robert Koch* angestellt bei Tieren, die schon mit Tuberkulose behaftet waren. *Koch* hatte nämlich beobachtet, daß tuberkulöse Meerschweinchen schon durch kleine, für gesunde Tiere völlig harmlose Mengen abgetöteter, verriebener und in Wasser aufgeschwemmter Tuberkelbazillen getötet werden. Wenn die Dosis der injizierten Bakterienmasse noch weiter herabgesetzt ward, so erwies sich diese Behandlung zunächst als lebenverlängernd, bei Wiederholung der Injektionen kam es sogar zuweilen zur Heilung der bestehenden Tuberkuloseherde. Die injizierten Bazillen wurden nicht resorbiert, sondern blieben an der Injektionsstelle liegen und gaben häufig zur Entstehung lokaler Eiterherde Veranlassung. *Koch* schloß aus diesen Ergebnissen, daß das heilende Prinzip eine lösliche Substanz sei, welche aus den Tuberkelbazillenleibern durch die Körper-

säfte ausgelaugt werde. Er nannte diese Bakterienextrakte Tuberkuline.

Das zuerst empfohlene Präparat, das sogenannte Alttuberkulin, wird folgendermaßen hergestellt. Kulturen des Tuberkelbazillus, die in Kölbchen an der Oberfläche von Glycerinbouillon 6—8 Wochen lang gewachsen sind, werden durch keimdichte Porzellankerzen filtriert. Die dadurch von den Bazillen befreite Kulturflüssigkeit wird unter Erhitzung auf 100° C auf $^1/_{10}$ ihres ursprünglichen Volums eingedampft, wodurch eine sichere Abtötung etwaiger vereinzelter Bazillen, welche die Filterwand passiert haben, erreicht wird. Die dickflüssige dunkelbraune Masse, welche man auf diese Weise gewinnt, enthält 50% Glycerin. Sie ist haltbar, zumal wenn das Tuberkulin, vor Licht geschützt, an einem kühlen Orte in sterilisierten, mit Glasstöpseln versehenen Flaschen aufbewahrt wird. Die Verdünnungen des Präparates werden mittelst 0·5%iger Phenollösung hergestellt, ihr Wert wird ebenso berechnet, wie wir es früher bei der Berechnung der Serumverdünnungen kennen gelernt haben, d. h. 1 *mg* Tuberkulin entspricht 1 *ccm* einer 1000fachen Verdünnung des Präparates. *Alttuberkulin.*

Dem Tuberkulin kommt bekanntlich eine hohe diagnostische Bedeutung zu. Während gesunde Menschen 10 *mg*, oft sogar 50—100 *mg* Tuberkulin ohne besondere Krankheitserscheinungen vertragen, tritt bei Tuberkulösen, wenn der Krankheitsprozeß auch noch so klein ist, schon bei Dosen von 0·1—1 *mg* eine ausgesprochene Reaktion ein, die sich in Temperatursteigerung, ferner in Gliederschmerzen und allgemeiner Abgeschlagenheit bemerkbar macht. In den tuberkulösen Herden tritt eine akute Entzündung der erkrankten Gewebe ein. Bei der Hauttuberkulose kann man die in Rötung und Schwellung bestehende lokale Reaktion deutlich beobachten, bei Lungenherden kann man Vermehrung der Rasselgeräusche und Zunahme der Dämpfung, sowie Vermehrung des Auswurfes feststellen. Im Tierversuch läßt sich außerdem nachweisen, daß nach größeren Tuberkulingaben an den Erkrankungsstellen eine Gewebsnekrose mit Tendenz zur Demarkation und Abstoßung des tuberkulösen Gewebes eintritt. Wenn man beim Menschen die Tuberkulinprobe anstellt, so beginnt man in der Regel, nachdem man durch genaueste Messungen 2 Tage lang festgestellt hat, daß die Körpertemperatur normal oder wenigstens annähernd normal ist, zunächst mit der Injektion von 1 *mg* Tuberkulin und steigt, falls keine Reaktion eintritt, auf 5 *mg* und 10 *mg*, immer in viertägigen Zwischenräumen. Bei besonders schwächlichen Personen und bei Kindern wird man noch geringere Anfangsdosen wählen, ebenso bei Lupuskranken, die meist sehr stark reagieren. Die Körpertemperatur wird 3stündlich gemessen, damit die oft kurzdauernden Fieberattacken nicht übersehen werden. Wenn auch die letztere Dosis ohne Fiebererscheinungen vertragen wird, kann man als sicher annehmen, daß der Untersuchte frei von tuberkulösen Herden ist. Bei alten tuberkulösen Prozessen sind die Fiebersteigerungen oft nur gering. Bei positivem Ausfall der Reaktion muß man allerdings immer bedenken, daß dieselbe auch durch einen längst abgekapselten Herd bedingt sein kann, welcher für den momentan zu beurteilenden frischen Krankheitsprozeß ganz belanglos ist. *Diagnostische Bedeutung des Tuberkulins.*

Die große diagnostische Bedeutung des Tuberkulins, namentlich für die Anfangsstadien, wird heute wohl allseits anerkannt. Wir wissen,

daß die Tuberkulinprobe, systematisch angewendet, wenn überhaupt, so nur in verschwindend wenig Fällen versagt und daß sie andrerseits bei Leuten, die bei der Obduktion trotz genauester Untersuchung keinerlei tuberkulöse Affektionen zeigten, nur äußerst selten positiv ausfiel. Auch für die Diagnostik der Rindertuberkulose ist die Tuberkulinprobe als ein durchaus zuverlässiges Erkennungsmittel anerkannt und wird infolgedessen überall angewendet. Für Injektion bei Rindern ist ein aus Perlsuchtkulturen gewonnenes Tuberkulin besonders empfehlenswert.

Vielfach ist gegenüber der diagnostischen Tuberkulininjektion der Vorwurf erhoben worden, daß durch die von ihr hervorgerufene Reaktion eine Mobilisierung der in einem Lokalherd festsitzenden Tuberkelbazillen und somit eine Generalisierung der Erkrankung erfolgen könne. Diese Behauptung ist gänzlich ungerechtfertigt. Bei den vielen Tausenden von Tuberkulinproben, die schon bei Menschen und in noch größerem Umfange bei Rindern vorgenommen worden sind, haben sich niemals einwandfreie Beweise dafür erbringen lassen. Neuaussaaten der Erreger von einem Lokalherd aus können ja bei jedem Tuberkulosefall auch ohne Tuberkulinanwendung gelegentlich vorkommen, es ist also, wenn wirklich eine Disseminierung der Tuberkulose nach einer Tuberkulininjektion früher oder später erfolgen sollte, noch keineswegs gesagt, daß sie wirklich durch dieselbe verursacht wurde.

Wirkungsweise des Tuberkulins.

Die Wirkung des Tuberkulins hat man sich nach *Ehrlich* folgendermaßen zu erklären. Im Innern des tuberkulösen Herdes werden seitens der Tuberkelbazillen fortwährend spezifische Gifte gebildet, die allmählich von innen nach außen in das Gewebe diffundieren. Die im Innern gelegenen Gewebsschichten sind bereits völlig mit Tuberkulin durchtränkt und allmählich gegen die Wirkung des Giftes immunisiert worden, die konzentrisch nach außen von diesen gelegenen Schichten dagegen sind zwar schon in geringen Graden von dem Gift affiziert, jedoch nicht in dem Maße, daß sie gegen die neue Tuberkulinmenge, die dem Kranken eingespritzt wird, unempfindlich wären. In diesen Schichten spielt sich die lokale Reaktion ab, während bekanntlich das Tuberkulin in den zur Probeinjektion verwendeten Mengen in gesundem und ebenso in hochgradig tuberkulösem Gewebe keine nachweisbaren Schädigungen hervorruft.

Neuerdings hat *Wassermann* auf Grund von Versuchen mittelst der Methode des Ambozeptorennachweises in vitro *(Bordet* und *Gengou)* die Theorie aufgestellt, daß die spezifische Reaktion des tuberkulösen Gewebes nach Injektion von Tuberkulin deshalb eintritt, weil das Tuberkulin aus dem Blut in das tuberkulöse Gewebe durch den im Tuberkel enthaltenen Antikörper hineingezogen wird. Infolge dieses Vorganges werden die gewebseinschmelzenden Kräfte des Organismus (Leukozyten als Komplement-Spender) an dieser bestimmten Stelle des Körpers konzentriert. Diese Erklärungsweise hat nicht weniger Wahrscheinlichkeit für sich, als die Annahme einer Gift-Überempfindlichkeit des tuberkulösen Organismus oder die Additionstheorie, nach der sich im tuberkulösen Herd bereits Tuberkulin befinden, und nun das neu eingeführte Tuberkulin sich mit der Wirkung des ersteren summieren soll.

Tuberkulintherapie.

Auch zu therapeutischen Zwecken läßt sich das Tuberkulin beim Menschen mit Vorteil verwenden. Wenn auch bald nach seiner Entdeckung zahlreiche Autoren sich gegen die Heilwirkungen aussprachen,

offenbar weil sie in ihren Erwartungen zu weit gingen und in der Auswahl der Fälle und der Ausführung der Behandlung nicht den gegebenen Vorschriften entsprechend verfuhren, so nimmt doch die Zahl der Anhänger der Tuberkulintherapie jetzt immer mehr zu. In frühen Stadien der Tuberkulose, in Fällen, in denen noch keine Mischinfektion vorliegt und noch keine Tuberkelbazillen ausgeschieden werden, tritt nach systematischer sachgemäßer Tuberkulinanwendung in der bei weitem größten Mehrzahl der Fälle Heilung ein. Auch wenn bereits eine offene Tuberkulose besteht, die aber noch nicht weit fortgeschritten ist, kommt es vielfach zu einer Abkapselung und Rückbildung des Krankheitsherdes. Das beweisen die überaus zahlreichen einwandfreien Heilerfolge, die namentlich *Petruschky, Spengler*, *Krause* u. a. erzielt haben.

Die Anwendung des Tuberkulins zu Heilzwecken geschieht jetzt derart, daß stärkere allgemeine und lokale Reaktionen nach Möglichkeit vermieden werden. Wenn mit niedrigen Gaben angefangen und die Dosierung so gewählt wird, daß immer nur mäßige Reaktionen folgen, so wird die Reaktionsfähigkeit des Kranken möglichst lange erhalten. Eine rasche Abstumpfung des Körpers gegen die Tuberkulinzufuhr muß verhindert werden, damit die Behandlung möglichst lange fortgesetzt werden kann. Als Anfangsdosis wird $^1/_{20}$ *mg* gewählt und dann ganz allmählich bis auf $^1/_5$ *mg* gestiegen. Sobald sich erhebliches Fieber einstellt, wird zur vorletzten Dosis zurückgegangen und erst, wenn die zuletzt angewandte Menge fieberlos ertragen wird, abermals eine Steigerung versucht. Es wird also eine allmähliche Immunisierung bezweckt. Ein schematisches Vorgehen ist absolut zu verwerfen. Gelingt eine Heilung bei diesem Verfahren nicht, so wird nach 3—4monatlichem Intervall eine neue gleiche Kur angeschlossen, die wiederum mit den kleinsten Dosen beginnt. Von diesen „Etappenkuren" hat namentlich *Petruschky* gute Erfolge gesehen. Fiebernde Kranke und solche, bei denen der tuberkulöse Prozeß schon ein sehr ausgedehnter ist, ferner solche, bei denen Mischinfektionen bestehen, sind von der Tuberkulinbehandlung unbedingt auszuschließen.

Neutuberkulin.

Das Neutuberkulin, auch kurz „T. R." genannt, wird aus den Leibern der Tuberkelbazillen gewonnen, welche bei der Filtration der Glycerinbouillonkulturen auf dem Filter zurückbleiben. Die Bakterienmasse wird zunächst oberflächlich zwischen Fließpapier von der ihr anhaftenden Flüssigkeit befreit und darauf im Exsikkator scharf getrocknet. Durch sorgfältiges Zermalen in Kugelmühlen, welche Porzellankugeln enthalten, entsteht schließlich ein weißes amorphes Pulver, welches, im Ausstrichpräparat untersucht, keine formerhaltenen und typisch färbbaren Tuberkelbezillen mehr enthält und auch im Kulturversuch kein Wachstum ergibt. Es wird mit 0·8%iger Kochsalzlösung aufgenommen und im Verhältnis 1:200 mit 5% Glycerinwasser versetzt, so daß in 0·2 *ccm* Flüssigkeit 1 *mg* des trockenen Pulvers enthalten ist. Die Glycerinwasserlösung ist fertig von den Höchster Farbwerken zu beziehen. Die Verdünnungen werden hier mit Phenol-Kochsalzlösung hergestellt (0·8% Kochsalz, 0·5% Phenol), ihr Wert wird nach Milligrammen der Trockensubstanz bemessen.

Bei der Verwendung des Neutuberkulins ging *Koch* von der Absicht aus, dem Körper alle Bestandteile der Tuberkelbazillen in resorbarer Form einzuverleiben und dadurch ebenso eine aktive Immuni-

sierung zu erreichen, wie wir beispielsweise die aktive Immunisierung gegen Typhus, Cholera usw. durch Injektion der abgetöteten Bakterienleiber anstreben. Die Behandlung mit diesem Mittel soll derart vorgenommen werden, daß kräftige Reaktionen ausgelöst werden. Sie kann auch bei vorgeschrittenen Fällen eingeleitet werden, wenn dieselben nicht direkt aussichtslos und die Kranken nicht allzu schwach sind. Man soll hier mit etwa $^1/_{400}$ *mg* beginnen und alle 2—3 Tage um das 2—4fache der Anfangsdosis solange steigen, bis kräftige Reaktionen auftreten. Alsdann werden Zwischenpausen von 6—8 Tagen zwischen die einzelnen Injektionen eingeschaltet, die nunmehr immer so bemessen werden, daß noch ausgesprochene Reaktionen zustande kommen. Man kann auf diese Weise schließlich bis etwa zu 20 *mg* der Trockensubstanz pro dosi kommen, der größten Menge, die vom Subkutangewebe gut resorbiert wird. Der Gang der Behandlung wird bei diesem Verfahren kontrolliert durch die Agglutinationswerte, welche das Blutserum der Patienten gegenüber der Bazillenemulsion aufweist. Die Prüfung auf die Agglutinationsfähigkeit wird so vorgenommen, daß das Blutserum in fallenden Mengen zu einer mit Phenol-Kochsalzlösung hergestellten gleichmäßigen, durch Zentrifugieren von den unlöslichen Partikelchen befreiten 10000fachen Verdünnung der zertrümmerten Tuberkelbazillen, wie sie zur T. R.-Bereitung verwendet werden, zugefügt wird. Man prüft die Verdünnungen des Serums von 1:10, 1:25, 1:50, 1:75 und 1:100, indem man

zu 0·9	*ccm*	der	Testflüssigkeit	0·1	*ccm*	des	Serums,	bzw.
„ 1·0	„	„	„	0·04	„	„	„	„
„ 1·0	„	„	„	0·02	„	„	„	„
„ 1·5	„	„	„	0·02	„	„	„	„
„ 2·0	„	„	„	0·02	„	„	„	

hinzufügt. Bei positivem Ausfall der Reaktion tritt spätestens nach 15 bis 20 Stunden im Eisschrank eine deutliche Niederschlagsbildung ein. Wenn das untersuchte Serum die Bazillenemulsion bis 1:100 noch agglutiniert, so sind auch noch entsprechend höhere Verdünnungen zu prüfen. Agglutinationswerte von 1:50 und 1:100 werden im Verlaufe der Behandlung mit Neutuberkulin sehr oft erreicht.

Klinische Verwertung der Agglutinationsprobe.

Über die Bedeutung, welche der Agglutinationskraft des Serums von Phthisikern zukommt, gehen die Urteile der Autoren noch weit auseinander. Wenn auch in den ersten Stadien der Krankheit meist höhere Werte gefunden werden, als bei Gesunden, so hat sich diese Erfahrung doch nicht als brauchbar zu einer serumdiagnostischen Frühdiagnose der Tuberkulose erwiesen, denn es tritt Agglutination auch bei Menschen ein, die bei späterer Obduktion als frei von tuberkulösen Prozessen gefunden werden, und andrerseits fehlt sie bei zweifellos tuberkulösen Menschen. Interessant und wichtig ist aber die Tatsache, daß bei schweren, letal verlaufenden Tuberkulosefällen weder ein Agglutinationstiter im Serum vorhanden ist, noch sich durch Behandlung mit T. R.-Präparaten erzielen läßt.

Es sind nun noch einige andere Präparate kurz zu besprechen, mit Hilfe derer man eine aktive Immunisierung des Körpers gegen das Gift der Tuberkelbazillen versucht hat. *Buchner* benutzte zu diesem Zweck ein Präparat, das er durch Auspressen von Tuberkelbazillenkulturen unter hohem Druck gewann und Tuberkuloplasmin nannte.

Tuberkuloplasmin.

Es ist dies eine klare Flüssigkeit, die durch Kieselgurfilter keimfrei filtriert und dann durch Glycerin- und Kochsalzzusatz konservierbar gemacht wird. *Klebs* verwendete ein durch Fällung mit Alkohol und Extraktion des Niederschlages durch Alkohol, Chloroform und Benzol gereinigtes Tuberkulin, welches von ihm Tuberkulocidin genannt wird. In ähnlicher Weise stellte er noch ein anderes Präparat, Antiphthisin, aus filtrierten Kulturen her, das er in Verbindung mit dem Tuberkulocidin in Anwendung brachte. *Landmanns* Tuberkulol schließlich wird durch fraktionierte Extraktion entfetteter und zerkleinerter Tuberkelbazillen mit Kochsalzlösung und Glycerin gewonnen, die bei allmählich von 40—100° C gesteigerter Temperatur vorgenommen wird. Alle diese Präparate haben eine ausgedehntere Anwendung nicht gefunden, so daß über ihren Wert ein abschließendes Urteil nicht gefällt werden kann. Besondere Vorteile gegenüber dem Tuberkulin haben sie offenbar nicht.

Tuberkulocidin. Antiphthisin. Tuberkulol.

Was die Wertbestimmung des Tuberkulins anbelangt, so wurde dieselbe nach *Kochs* ursprünglicher Vorschrift so ausgeführt, daß festgestellt wurde, ob 0·5 *ccm* Tuberkulin ein ungefähr 4 Wochen vorher subkutan mit Tuberkulose infiziertes Meerschweinchen innerhalb 30 Stunden unter Eintritt heftiger hämorrhagischer Entzündung in der Umgebung der tuberkulösen Herde tötet. Jetzt wird in der Weise vorgegangen, daß die genauen Vergleichswerte gegenüber einem Standardtuberkulin festgestellt werden. Es wird immer mit mehreren Tieren gearbeitet, welche vorher ganz gleichmäßig mit genau bestimmten Mengen derselben Bazillenaufschwemmung intraperitoneal infiziert wurden. Die Tuberkulininjektion hat bei diesen Tieren dann zu erfolgen, wenn die Tiere infolge des sich stärker ausbreitenden tuberkulösen Prozesses anfangen, ständig an Gewicht abzunehmen, was meist gegen Ende der 2. oder Anfang der 3. Woche der Fall ist.

Wertbestimmung des Tuberkulins.

Wenn bisher die Behandlung von bereits erkrankten Individuen zum Zwecke der Heilung der Infektion besprochen wurde, so muß jetzt kurz auf die Methoden eingegangen werden, nach denen gesunde Individuen künstlich durch Behandlung mit spezifischen, aus Tuberkelbazillen hergestellten Präparaten gegen Tuberkulose immun gemacht werden sollen. Die mit diesem Endziel angestellten Versuche sind naturgemäß zunächst an Tieren vorgenommen worden und haben praktisch auch nur für die Tiermedizin Bedeutung. Die Immunisierung von Menschen als Mittel im Kampfe gegen die Tuberkulose ist bei einer chronisch verlaufenden und so weit verbreiteten Krankheit völlig aussichtslos und auch entbehrlich, weil wir, wie wir später sehen werden, genügend wirksame Mittel besitzen, um die Ausbreitung der Krankheit zu verhüten.

Aktive Immunisierung.

v. Behring immunisiert Rinder gegen Tuberkulose dadurch, daß er sie mit getrockneten lebenden Tuberkelbazillen des Typus humanus vorbehandelt. Dieser Impfstoff, dessen Wirksamkeit je nach der Herkunft und Virulenz des Stammes sehr verschieden ist und deshalb vor Abgabe im Rinderversuch zu prüfen ist, wird seitens der Firma Dr. Siebert & Dr. Ziegenbein in Marburg in Röhrchen von 5 und 20 Immunitätseinheiten (1 I.-E. entspricht 0·004 Bazillensubstanz) abgegeben und ist etwa 1 Monat haltbar. Er wird vor der Verwendung in Kochsalzlösung aufgelöst. Zur Immunisierung eignen sich besonders Kälber, die nicht über 4 Monate alt sein sollen, ältere Rinder nur dann, wenn

sie auf Tuberkulin nicht reagieren. Die *Behring*sche Methode soll sich in der Praxis gut bewähren. Daß Immunisierung des Menschen gegenüber der menschlichen Tuberkulose durch eine analoge Vorbehandlung mit Rindertuberkelbazillen wohl kaum in Frage kommt, wurde eben erwähnt.

Passive Immunisierung. Zahlreich sind die Bemühungen gewesen, durch Übertragung des Serums tuberkuloseimmuner Tiere eine passive Immunisierung gesunder oder an Tuberkulose bereits erkrankter Menschen oder Tiere zu erzielen. Auf diese Versuche kann hier nur in kurzen Zügen eingegangen werden, eine praktische Brauchbarkeit haben sie bisher nicht gezeitigt.

Am bekanntesten und wissenschaftlich am besten fundiert ist das Tuberkuloseserum *Maraglianos*. Dieser Autor behandelt Pferde vier bis sechs Monate lang mit steigenden Dosen besonderer Gifte, die er aus Tuberkulosekulturen isolierte, vor und will dadurch ein antitoxisches Serum erzielt haben, welches bei kranken wie auch bei gesunden Meerschweinchen die Wirkung tödlicher Tuberkulindosen aufzuheben imstande ist. Er nimmt an, daß dieses Serum beim Menschen eine selbsttätige Bildung neuer spezifischer Schutzkörper gegen die Tuberkelbazillen anzuregen vermag und dadurch eine Immunisierung des gesunden und eine Heilung des bereits an Tuberkulose erkrankten Organismus hervorruft, wenn der Prozeß noch nicht zu weit vorgeschritten ist. Von diesem Serum soll den Tuberkulösen $1^1/_2$ Monate lang alle 2 Tage je 1 *ccm* eingespritzt werden. In Italien ist das *Maragliano*sche Tuberkuloseserum in großem Umfange, angeblich mit guten Erfolgen verwendet worden, in Deutschland und Frankreich jedoch fielen die Nachprüfungen wenig günstig aus, so daß man also keine Berechtigung hat, das Präparat zu empfehlen. Von einer wirksamen Serumtherapie sind wir noch weit entfernt.

v. Behring hat bekanntlich empfohlen, die Kinder in frühestem Lebensalter dadurch gegen Tuberkulose zu immunisieren, daß man sie mit der Milch gegen Tuberkulose immunisierter Kühe ernährt. Er ging dabei von der Ansicht aus, daß die Entstehung der menschlichen Schwindsucht durch intestinale Infektion der Kinder mit Rindertuberkelbazillen, die in der Milch enthalten seien, erfolge. Wenn auch diese Behauptung heute als zweifellos unrichtig betrachtet werden muß, so ist doch die Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen, daß die Zuführung fertiger Schutzkörper auf diesem Wege vielleicht in prophylaktischer Beziehung nicht ganz wirkungslos ist. Wir kommen hier zu der Frage, ob und inwieweit eine wechselseitige Immunisierung zwischen den Erregern der Menschen- und der Rindertuberkulose möglich ist.

Bekämpfung. Die Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankheit ist, nachdem ihre infektiöse Natur und ihre Übertragungsweise bekannt geworden war, in allen Ländern mit großer Energie und man kann sagen, mit einem gewissen Enthusiasmus in die Wege geleitet worden. Die Wege, die hierbei eingeschlagen wurden, waren allerdings anfangs sehr verschiedene.

Wie wir gesehen haben, sind die Erreger der Rindertuberkulose für den Menschen ziemlich unschädlich, sie kommen also für die Verbreitung der menschlichen Tuberkulose nicht in Betracht, da sie keine generalisierte Tuberkulose und im besonderen keine Lungenschwindsucht

hervorrufen. Nur gegen die letztere haben sich die Maßnahmen zu richten, welche die Tuberkulose als Volksseuche bekämpfen sollen. Wir werden also nur die Tuberkelbazillen des Typus humanus unschädlich zu machen haben und diese werden nur durch den an offener Tuberkulose, und zwar in erster Linie an Lungen- und Kehlkopfschwindsucht erkrankten Menschen verbreitet.

Zur Beseitigung des infektiösen Sputums sollen auskochbare oder verbrennbare Spucknäpfe dienen, die mit Wasser gefüllt sind. Außerhalb der Wohnräume sollen die Kranken Taschenspuckfläschchen bei sich führen, welche ebenfalls leicht sterilisiert werden können. Die Taschentücher der Phthisiker sind durch längeres Kochen oder durch Einlegen in Sublimatlösung für mindestens 5 Stunden zu desinfizieren, empfehlenswert sind auch Papiertaschentücher, die nach Benutzung verbrannt werden.

Die Desinfektion der Wohnung Schwindsüchtiger geschieht am zweckmäßigsten durch gründliche Abscheuerung aller derjenigen Stellen mit starker Karbol- oder Sublimatlösung, welche durch Sputum verunreinigt sein könnten. Im übrigen hat eine sachgemäße Formalindesinfektion der gesamten Wohnung, der Betten, Kleider und Gebrauchsgegenstände zu erfolgen. Die Leibwäsche ist durch längeres Kochen zu desinfizieren.

Die wichtigste Maßregel zur Bekämpfung der Tuberkulose wäre zunächst die Anzeigepflicht, denn nur wenn wir über die einzelnen Fälle orientiert sind, können wir dieselben als Quellen weiterer Infektionen unschädlich machen. Die Durchführung dieser Maßnahme wird vielfach noch für unmöglich gehalten und ist leider noch nicht gesetzlich angeordnet, sie ist aber zweifellos von der allergrößten Bedeutung, wenn nicht eine große Zahl von gefährlichen Infektionsquellen übersehen werden soll. Ein erster Schritt auf dem Wege zu diesem erstrebenswerten Ziel ist durch die Bestimmungen des neuen preußischen Seuchengesetzes gemacht worden, welches Meldepflicht für jeden Todesfall an Schwindsucht vorschreibt. Die Anzeigepflicht hätte sich nur auf die Fälle offener Tuberkulose zu erstrecken, denn nur von diesen aus kann ja eine Verstreuung der Krankheitserreger ausgehen. Es müßten dann besondere Anstalten eingerichtet werden, in welchen der Auswurf verdächtiger Kranker unentgeltlich in sachkundiger Weise auf Tuberkelbazillen untersucht und dadurch die Frage entschieden würde, ob eine offene Tuberkulose vorliegt oder nicht.

Eine Isolierung aller an offener Tuberkulose Leidenden in Krankenhäusern ist leider undurchführbar, aber erstrebenswert ist die Anstaltsaufnahme für möglichst viele Schwindsüchtige und besonders für diejenigen Kranken, die sich in den letzten Stadien des Leidens befinden, weil sie große Mengen von Tuberkelbazillen ausscheiden und somit besonders leicht Gesunde anstecken können. Es sind Tuberkuloseheime für unheilbare Schwindsüchtige in immer größerer Anzahl zu gründen, damit in zunehmendem Maße die Schwerkranken als Infektionsquellen ausgeschaltet werden.

Bedeutung der Heilstätten.

Besondere Erwartungen hat man im letzten Dezennium auf die Erfolge der Heilstätten gesetzt, und die Heilstättenbewegung ist deshalb in Deutschland mit besonderer Energie unter Unterstützung wohltätiger Vereine und staatlicher und städtischer Körperschaften gefördert worden.

In die Heilstätten sollen prinzipiell nur solche Kranke aufgenommen werden, bei denen man durch allgemeine hygienisch-diätetische Behandlungsmethoden, Luftkuren, besondere Diät usw., in nicht allzu langer Zeit eine Heilung der Tuberkulose erwarten kann. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die Wirksamkeit der Heilstätten eine außerordentlich segensreiche ist. Der Gesamtorganismus wird durch die zweckentsprechende Ernährung und durch den Aufenthalt in der Luft, der auch bei schlechter Witterung und im Winter möglichst lange durchgeführt wird (Liegehallen), gekräftigt und es kommt vielfach zur Ausheilung tuberkulöser Affektionen. Gleichzeitig werden die Kranken — und das ist von großer Bedeutung — in hygienischem Sinne erzogen. Sie werden belehrt, wie sie mit ihrem Auswurf umzugehen haben und tragen, wenn sie entlassen werden, die Kenntnis von der Verbreitungsweise der Schwindsuchtserreger in weite Schichten des Volkes hinein. Aber die Erfolge der Heilstätten können nur dann gute und vor allem dauernde sein, wenn die Fälle richtig ausgewählt werden und wenn die Behandlungsdauer eine lange ist. Es genügt nicht, daß die Kranken soweit gebessert werden, daß sie wieder erwerbsfähig sind, denn wenn der tuberkulöse Prozeß nicht völlig ausgeheilt ist, tritt früher oder später doch wieder eine Verschlimmerung des Zustandes ein, und der Patient wird nunmehr zur Infektionsquelle für andere. Die Heilungserfolge werden zweifellos noch bessere werden, wenn in den Heilstätten, wie dies hier und dort auch schon in ausgedehntem Maße geschieht, die Tuberkulinbehandlung neben den bisher üblichen hygienisch-diätetischen Maßnahmen in Anwendung gezogen wird.

Fürsorgestellen oder „Dispensaires“.

Außer den im Anfangsstadium der Tuberkulose befindlichen Kranken, die in Heilstätten aufzunehmen sind, und denjenigen, welche schon so vorgeschrittene Stadien der Schwindsucht aufweisen, daß ihre Unterbringung in besonderen Heimstätten oder allgemeinen Krankenhäusern angebracht erscheint, sind nun diejenigen Patienten als Ansteckungsquellen für andere auszuschalten, welche weder zu den ersteren, noch zu den letzteren gehören, die trotz ihrer Tuberkulose noch arbeitsfähig sind und ihre gewöhnliche Lebensweise fortsetzen. Für solche Phthisiker, deren Zahl eine sehr große ist, muß durch Einrichtungen zahlreicher „Dispensaires“ gesorgt werden. *Calmette* war es, der zuerst Anstalten ins Leben rief, die für Tuberkulöse, welche keiner Krankenhausbehandlung bedurften, unentgeltlichen Rat und Behandlung sowie materielle Unterstützung bieten sollten. Allmählich hat sich dann die Aufgabe dieser Dispensaires erweitert. Seit einigen Jahren beginnt man auch in Deutschland, Institute nach dem Muster der Dispensaires einzurichten. Sie sollen im weitesten Sinne den Tuberkulösen durch Rat und Tat helfen, nicht nur durch unentgeltliche Untersuchung und Behandlung, sondern auch durch Belehrung, sie sollen ferner sich um die Wohnungsverhältnisse der Patienten kümmern; wenn es nötig ist, sollen sie für gesundheitsgemäße Verpflegung und Unterbringung sorgen, eventuell bessere Räume mieten und dafür Sorge tragen, daß die Phthisiker in gesondertem Zimmer schlafen und mit ihrer Familie in einer nicht allzu nahen Berührung leben. Wo die Behandlung im Dispensaire selbst nicht angebracht erscheint, sind die Kranken entweder der Behandlung von Privatärzten oder Krankenhäusern zuzuführen. Diese Fürsorgestellen haben für die Tuberkulosebekämpfung eine Bedeutung, welche hinter derjenigen der

Heilstätten nicht zurücksteht, vielleicht aber noch größer ist. Man darf erwarten, daß sie, wenn sie erst in großer Zahl überall vorhanden und gut geleitet sind, eine sehr segensreiche Wirkung entfalten werden.

Bei der Durchführung der bisher genannten Bekämpfungsmaßregeln wird die private Wohltätigkeit noch weiten Raum zur Betätigung ihrer humanen Bestrebungen haben. Es gilt, da der Staat und die kommunalen Behörden die zur rationellen Eindämmung der Tuberkulose erforderlichen ganz bedeutenden Geldmittel allein nicht aufbringen können, Anstalten für Kranke und Erholungsstätten für Rekonvaleszenten in möglichst großer Zahl zu errichten, für gänzlich Unbemittelte Freibetten zu gewähren, ferner für ausreichende Unterstützung der Familien zu sorgen, denen der Ernährer während der Heilstättenbehandlung oder infolge der Erkrankung zeitweise genommen wird usw. Daß durch Ausstellungen, Vorträge und ähnliche Unternehmungen die Idee und der Segen der Tuberkulosebekämpfung dem Volke vor Augen geführt und sein Interesse dafür wach gehalten wird, erscheint nicht unwesentlich. Der Staat wird in erster Linie dadurch einen überaus wichtigen Anteil an der Verhütung der Schwindsuchtsausbreitung nehmen können, daß er durch Gesetzgebung für die Verbesserung der Wohnungsverhältnisse der ärmeren Bevölkerungsschichten tatkräftig eintritt.

Daß durch die hier kurz skizzierten Maßnahmen Großes geleistet werden kann, steht außer Frage. In Preußen ist die Tuberkulosemortalität seit 1886 dauernd zurückgegangen. Trotzdem die Bevölkerung stetig zugenommen hat, sterben jetzt alljährlich etwa 20000 Menschen weniger an Schwindsucht als vor 20 Jahren. Ähnlich liegen die Verhältnisse z. B. in England, Schweden, während in anderen Ländern die Sterblichkeitsverhältnisse auch heute noch gegen früher nicht wesentlich geändert sind. Der Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit ist zweifellos der ständig zunehmenden Kenntnis über die Gefahr und Verbreitungsweise der Krankheit zuzuschreiben, zum geringeren Teil wohl auch der sozialen Besserstellung der ärmeren Bevölkerung. Einen besonderen Einfluß dürfte aber in dieser Beziehung die Unterbringung der Schwerkranken in Krankenhäusern haben, die in den erstgenannten Ländern schon in großem Umfange stattfindet.

Man kann nicht erwarten, daß die Tuberkulose in wenigen Jahren auszurotten ist, es wird bei einer so chronisch verlaufenden Krankheit, wo der einzelne Kranke so lange als Infektionsquelle für andere in Betracht kommt, längerer Zeiträume bedürfen. Wenn aber erreicht wird, daß die Abnahme der Morbiditätsziffern gleichmäßig fortschreitet, dann wird schließlich der Tag kommen, an welchem diese am Marke der Völker zehrende Krankheit in den Kulturstaaten verschwunden ist. Als Vorbild muß hier die Lepra gelten, die einst in Europa weit verbreitet war und heute so gut wie ausgerottet ist.

---

34. VORLESUNG.

Botulismus (Wurstvergiftung).

Wesen der Krankheit.

Der Botulismus ist eine Vergiftungskrankheit und wird beobachtet nach dem Genuß von Wurst, Fleisch oder Fischen, die in längere Zeit konserviertem Zustande genossen werden. Die Wurstvergiftung ist streng zu trennen von der fieberhaften, durch die Paratyphus- bzw. Enteritisbakterien hervorgerufenen sogenannten Fleischvergiftung; denn während es sich bei letzterer Krankheit um einen infektiösen Prozeß handelt, in dessen Verlauf die Krankheitserreger in dem Darm und den inneren Organen des Erkrankten sich vermehren, ist bei Botulismus eine reine Vergiftung mit löslichen in dem Fleisch präformierten Giftstoffen das Wesentliche. Die Nahrungsmittel, welche nach ihrer Konservierung Anlaß zur Vergiftung geben, sind in frischem Zustande genossen unschädlich. Die Giftbildung in ihnen erfolgt erst während der Aufbewahrung, und zwar durch eine spezifische Bakterienart, den Bacillus botulinus, welcher 1889 von *van Ermengem* entdeckt und näher beschrieben wurde. Besonders bemerkenswert ist, daß die Nahrungsmittel keine putride Veränderung zeigen und deshalb auch nur wenig Fäulnisbakterien enthalten. Nicht alle Teile z. B. von Würsten oder größeren Schinken oder Fischkonserven enthalten das Gift in gleicher Menge. Gewissermaßen in Inseln wächst der anaërobe Erreger des Botulismus in den konservierten Fleisch- und Fischproben und führt so zur Giftentwicklung nicht in allen Teilen, sondern nur an den Stellen, an welchen er sich vermehrt hat. Damit hängt es zusammen, daß nach Genuß von solchen mit dem Bacillus botulinus behafteten Proben keineswegs alle Personen, welche davon gegessen haben, erkranken. Wir haben keinen Anhaltspunkt dafür, daß die einzelnen Menschen in verschiedener Weise auf das Botulismusgift reagierten und so das Verschontbleiben einzelner Individuen erklärt wäre.

Klinisches Bild.

Die Erscheinungen der Wurstvergiftung, die auch als Allantiasis bezeichnet wird, stellen sich 24—36 Stunden nach dem Genuß der betreffenden Nahrungsmittel ein. Im Vordergrunde des klinischen Bildes stehen Erscheinungen von seiten des Nervensystems, und zwar vorwiegend von seiten der Hirnnerven, deren Kerne von den Giften getroffen werden, also Lähmungen und sekretorische Erscheinungen. Die äußerst charakteristischen Symptome sind: Akkommodationslähmung, Mydriasis, Ptosis, Doppeltsehen, Trockenheit und Rötung der Mund- und

Rachenschleimhaut, Aufhören der Speichelsekretion, Aphonie. Die Symptome von seiten des Darmkanals sind verschieden. Bald leiden die Patienten an heftigem Durchfall und Erbrechen, während in anderen Fällen Verstopfung eintritt. Meist besteht hartnäckige Urinverhaltung. Das Bewußtsein ist nicht gestört. Die Empfindlichkeit der Haut ist in vollem Umfange erhalten. Fieber ist nicht vorhanden oder tritt erst sekundär ein, wenn hartnäckige Verstopfung besteht. Wenn die Kranken zur Genesung kommen, so gehen die Muskellähmungen langsam zurück. War die Menge des aufgenommenen Giftes aber eine sehr große, so kommt es zum Tode unter den Erscheinungen der akuten Bulbärparalyse.

Bacillus botulinus. Morphologie und Biologie.

Der Bacillus botulinus ist ein bewegliches Stäbchen, welches eine Anzahl peritrich angeordneter Geißeln besitzt. Es färbt sich gut mit den gewöhnlichen Anilinfarben und nach *Gram* positiv. Seine Länge beträgt 4—6 μ. Die Sporen des Bazillus sind endständig und zeichnen sich durch keine besondere Widerstandsfähigkeit aus, denn schon einstündige Erwärmung der sporenhaltigen Kulturen auf 80° C bewirkt eine sichere Abtötung. Wachstum auf künstlichen Nährböden erfolgt nur unter anaëroben Bedingungen. Als besonders geeignet erweisen sich traubenzuckerhaltige Medien von stark alkalischer Reaktion. Das Wachstumsoptimum liegt zwischen 18 und 25° C, während bei höherer Temperatur nur Involutionsformen erzeugt werden und, wie gleich vorweg erwähnt sei, die Giftbildung völlig darnieder liegt. In Gelatine, die verflüssigt wird, entstehen Kolonieen mit strahligen Ausläufern, welche übrigens wenig Charakteristisches vor anderen Kulturen anaërober Bakterien haben. Die in den Kulturen entstehenden reichlichen Gase weisen einen sehr charakteristischen Geruch nach ranziger Butter auf.

Giftbildung und Tierpathogenität.

Die Giftbildung der Bazillen erfolgt am stärksten in flüssigen Nährböden und läßt sich durch Verfütterung der gifthaltigen Kulturen, sowie durch subkutane oder intravenöse Einspritzung der von lebenden Bakterien befreiten gifthaltigen Filtrate der Kulturen bei verschiedenen Tierarten nachweisen. Der Bacillus botulinus besitzt nicht die Fähigkeit, sich im Organismus der Warmblüter zu vermehren. Weder im Darm, noch im Unterhautzellgewebe oder im Blut kann er sich, selbst wenn große Mengen Kulturmasse eingeführt werden, längere Zeit lebend erhalten. Wir sahen schon, daß bei den höheren Temperaturen und Körperwärme eine Giftbildung nicht in Frage kommt. *van Ermengem* hat deshalb vorgeschlagen, den Bazillus, der also kein infektiöser pathogener Mikroorganismus im engeren Sinne ist, als einen toxigenen Saprophyten zu bezeichnen. Diese Charakterisierung ist eine durchaus zutreffende, denn der Bacillus botulinus wirkt eben nur dadurch krankmachend bei Menschen und Tieren, daß seine während des saprophytischen Daseins erzeugten Giftstoffe zur Wirkung kommen. Bei Meerschweinchen, Mäusen und Affen genügt die Verfütterung von wenigen Tropfen gifthaltiger Bouillonkultur, um ein ähnliches, häufig zum Tode führendes Krankheitsbild auszulösen, wie wir es für die Wurstvergiftung des Menschen beschrieben haben. Es entstehen Paresen, Erweiterung der Pupillen, Aphonie, sekretorische Störungen und Dyspnoe. Kaninchen und Katzen lassen sich vom Darmkanal aus nicht vergiften, wohl aber vom Unterhautzellgewebe aus. Tauben und Hühner sind auch gegen die subkutane Einverleibung des

Giftes sehr widerstandsfähig. Sie lassen sich nur durch große Mengen des Botulismusgiftes unter den charakteristischen Krankheitserscheinungen töten.

Obduktionsbefunde. Bei Menschen und Tieren, welche der Vergiftung erlegen sind, findet sich eine starke Blutfülle der inneren Organe, einhergehend mit Gefäßerweiterungen, am ausgesprochensten am zentralen Nervensystem. An ihm sowie an den Organen der großen Körperhöhlen finden sich auch Extravasate. Die Zellen der Leber, Niere und die Endothelien weisen, wenn die Vergiftung nach längerer Zeit zum Tode geführt hatte, fettige Degeneration auf. An den großen Ganglienzellen der betroffenen Gehirnnerven findet sich Quellung der Kerne und Zerfall derselben (Chromatolyse).

Eigenschaften des Botulismusgiftes. Über die chemischen Eigenschaften des Giftes wissen wir ebensowenig, wie über diejenigen des Tetanus- und Diphtheriegiftes, wohl aber läßt sich experimentell feststellen, daß das Botulismusgift durch Erwärmung auf höhere Temperaturen leicht zerstörbar ist. Auch Alkalien, z. B. 3%ige Sodalösung, führen eine schnelle Dissoziierung des Giftes herbei. In gleichem Sinne wirkt Sonnenlicht und diffuses Tageslicht.

Botulismusantitoxin. *Kempner* ist es gelungen, durch Vorbehandlung von Tieren mit steigenden Dosen des Botulismusgiftes ein Serum mit antitoxischen Eigenschaften herzustellen. Bei Tierversuchen zeigte das so erhaltene Botulismusantitoxin nicht nur schützende Wirkung, sondern auch Heileffekte.

---

35. VORLESUNG.

Ulcus molle.

Das Ulcus molle ist durch erfolgreiche Verimpfung an einem und demselben Individuum schon seit langer Zeit als eine lokal bleibende Erkrankung erkannt worden im Gegensatz zu Ulcus durum, welches als der Ausdruck einer luetischen Allgemeininfektion aufgefaßt werden muß. Autoinokulationen gelingen im Gegensatz zum Ulcus molle bei der syphilitischen Initialsklerose nicht. Nicht nur mit dem eitrigen Sekret des Ulcus molle, sondern auch mit dem Inhalt der geschwollenen schmerzhaften Drüsen läßt sich die Krankheit auf andere Individuen übertragen. *Wesen der Krankheit.*

Als die Ursache dieser Infektionskrankheit, die übrigens häufig mit Luesinfektion zusammen erfolgt, wurde 1889 von *Ducrey* ein Bazillus gefunden.

Der Verlauf der Infektion läßt sich am besten bei experimenteller Impfung verfolgen. In der Nähe der Impfstelle entwickeln sich nach ein bis zwei Tagen zunächst kleine Pusteln. Bald wird der Inhalt eitrig und das Bläschen platzt. An seiner Stelle findet sich ein kleines rundes Geschwür, das wie mit einem Locheisen ausgeschlagen erscheint. Solche Bläschen entwickeln sich gleichzeitig oder im Anschluß an das erste, häufig in größerer Anzahl, um bei weiterer Ausbreitung konfluierende Geschwürsflächen zu hinterlassen. Der Grund der Geschwüre ist mit weißen Auflagerungen bedeckt, während die Ränder leicht gerötet und unterminiert erscheinen. Bei der Palpation fühlen sich die Ränder und der Grund des Ulcus weich an. Die Geschwürsfläche sondert ein reichliches eitrig-seröses Sekret ab, das sehr infektiös ist. Nach einigen Wochen tritt unter geeigneter Behandlung Heilung ein, indem die Geschwürsfläche sich mit Granulationen bedeckt und unter Hinterlassung einer Narbe allmählich verschwindet. Die geschwollenen Drüsen gehen fast immer in Erweichung und Eiterung über und brechen häufig nach außen durch. *Verlauf.*

Exzidiert man kleine Stückchen der Haut vom Rande des Geschwürs und stellt aus ihnen nach geeigneter Härtung Schnitte her, so lassen sich mit Hilfe einer der Universalfärbungsmethoden in dem mit Leukozyten durchsetzten Gewebe kleine, schlanke Bazillen nachweisen, welche häufig in Ketten angeordnet liegen und daher als Streptobazillen bezeichnet werden. Auch in Ausstrichpräparaten, die aus der Tiefe des Ge- *Der Bazillus Ducrey.*

schwürs hergestellt sind, können die Bazillen, meist in kurzen Ketten aneinander gelagert, nachgewiesen werden.

Die Versuche, den Bazillus zu züchten, sind nicht immer erfolgreich, denn er vermehrt sich nicht auf den gewöhnlichen Nährböden, sondern nur dann, wenn ihm Blut oder menschliches bzw. tierisches, nicht geronnenes Serum für das Wachstum zur Verfügung steht. Viele der mikroskopisch im Sekret des Ulcus molle nachweisbaren Bazillen sind offenbar schon abgestorben, denn die Zahl der Kolonieen pflegt auch dann keine sehr große zu sein, wenn reichlich Streptobazillen in dem Aussaatmaterial vorhanden sind. Es entwickeln sich kleine runde Kolonieen, ungefähr von der Größe der Influenza- oder Gonokokkenkolonie mit einem leicht gezackten Rand. Sie pflegen fast nie zu konfluieren. Hat man einmal Kulturen erhalten, so lassen sie sich gut fortzüchten. Die Stäbchen sind unbeweglich, färben sich leicht mit den gewöhnlichen Anilinfarben, dagegen nicht nach *Gram*. Übertragungen der Streptobazillen auf Tiere ergeben negative Resultate mit Ausnahme der Versuche an Affen und Katzen; bei diesen Tierarten sollen sich nach Einreibung der Reinkultur in die Haut typische Geschwüre entwickeln, in welchen die Bazillen mikroskopisch und durch die Kultur nachweisbar sind. Einige Forscher haben auch mit diesen Kulturen, nachdem sie mehrfach auf künstlichen Nährböden umgezüchtet waren, erfolgreiche Versuche am Menschen angestellt.

Man ist deshalb wohl berechtigt, die Streptobazillen *Ducreys* als die Erreger des Ulcus molle zu betrachten.

---

36. VORLESUNG.

Angina Vincenti.

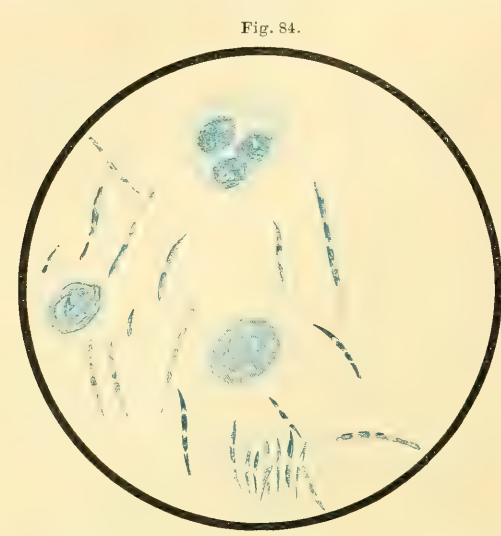
Es liegen bereits eine ganze Anzahl von Beobachtungen über eine diphtherieähnliche Mandelerkrankung vor, bei der sogenannte Spindelbazillen gefunden worden sind. Die ersten Befunde spindelförmiger Bazillen wurden von *Plaut* und dann von *Vincent* bei einer Form der Rachenerkrankung, die später Angina Vincenti genannt ist, erbracht. Nachher sind von *Bernheim* und *Babes* Mikroorganismen ähnlich den *Vincent*schen Bazillen beschrieben worden. Auch bei Erkrankungen der Mundhöhle, namentlich den mit Nekrose am Zahnfleisch oder der Wangenschleimhaut einhergehenden, hat man Mikroorganismen nachgewiesen, die morphologisch eine große Ähnlichkeit mit den *Vincent*schen Spindelbazillen haben und vielleicht mit ihnen identisch sind. *Wesen der Krankheit.*

Was zunächst das klinische Bild der Angina Vincenti betrifft, so verläuft der diphtherieähnliche Prozeß mit Fieber. Auf den Mandeln bilden sich Pseudomembranen, welche die Neigung haben, zu zerfallen. Die Membranen werden nekrotisch abgestoßen und hinterlassen Geschwürsflächen, die langsam abheilen. Das Allgemeinbefinden der an dieser Angina leidenden Personen ist häufig nicht wesentlich gestört, doch kommen auch ernste Erkrankungen vor. Die Krankeitsdauer beträgt 2—4 Wochen. Bemerkenswert ist, daß die Krankheit in vielen Fällen mit einer Eruption von Bläschen, wie bei aphthöser Stomatitis beginnt. Die Eruptionen finden sich längs des Zahnfleisches oder an der Wangenschleimhaut. *Klinisches Bild.*

Die von *Vincent* bei dieser Erkrankung gefundenen Mikroorganismen stellen 6—12 μ lange und 0·6 bis 0·8 μ breite, an beiden Enden scharf zugespitzte stäbchenartige Gebilde dar. Sie zeigen eine oder mehrere Krümmungen und legen sich häufig zu S-förmigen Gebilden aneinander, so daß sie etwas an Spirillen oder Spirochäten erinnern. Die Färbung gelingt ziemlich leicht sowohl mittelst der *Löffler*schen Methode, wie nach *Romanowsky*. Nach *Gram* färben sich die als „fusiforme Bazillen" bezeichneten Spindeln nicht. Die Färbung dieser Gebilde ist eine nicht gleichmäßige: es finden sich hellere Stellen abwechselnd mit dunkleren, so daß ein streifiges Aussehen resultiert. Bei Anwendung der *Romanowsky*schen Methode finden sich ein oder mehrere scharf differenzierte Chromatinkörner im blau gefärbten Protoplasma. Die Spindelbazillen sind unbeweglich. *Ätiologie.*

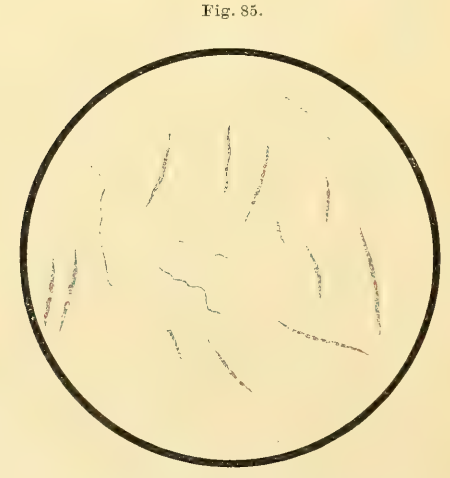
Es sind von mehreren Forschern mit Material, in welchem die spindelförmigen Gebilde enthalten waren, Züchtungsversuche auf den verschiedensten Nährböden angestellt worden. Die Angaben lauten widersprechend. Einige Autoren sahen kleine Kolonieen sich entwickeln, welche aus einem Gemisch von Bakterien und Spindeln, wie sie in dem Ausgangsmaterial vorhanden waren, bestanden. Andere behaupten, daß die Spindeln auf künstlichen Nährböden nicht zur Entwicklung gelangen. Die Frage ist deshalb von einer gewissen Bedeutung, weil es auf Grund des ganzen morphologischen Verhaltens gegenüber der *Romanowsky*schen Färbung und auch gegenüber den gewöhnlichen Anilinfarben fraglich erscheint, ob diese Gebilde überhaupt Bakterien, wie *Vincent* und andere anfangs angenommen hatten, darstellen. Wir kennen keine Bazillen mit solcher eigenartigen Verteilung der färbbaren Substanz bei Benutzung der Methylenblau-Lösung, und auch die zugespitzten Enden kommen bei Bakterien nicht vor. Vieles weist darauf hin, daß die spindelförmigen Gebilde zur Klasse der Protozoen oder der Spirochäten gehören. Damit würde es auch gut im Einklang stehen, daß die Spindeln, wenn sie sich auf künstlichen Nährböden vermehren, oft zusammen mit echten Bakterien wachsen. Diese Vergesellschaftung der Bacilli fusiformes mit Bakterien erklärt es auch, warum die Angaben über die Morphologie der Spindeln so widersprechend lauten. Vieles, was die Autoren für Formen der fusiformen Bazillen erklärt haben, ist wohl nichts weiter, als gleichzeitig mit den Spindeln gewachsene Bazillen. Einigen Autoren ist angeblich die Reinzüchtung unter anaëroben Verhältnissen gelungen.

Fig. 84.



Ausstrichpräparat aus Mandelbelag bei Angina Vincenti.

Fig. 85.



Fusiforme Bazillen der Angina Vincenti, gemischt mit Spirochäten. Färbung nach *Romanowsky*.

In den Ausstrichen, welche aus den Membranen bei Angina Vincenti gemacht werden, finden sich regelmäßig zwischen den Spindeln Bakterien in wechselnder Menge und echte feine Spirochäten.

Die Anwesenheit der Bakterien kann durch die Annahme einer Misch- oder Sekundärinfektion wie bei so vielen anderen Krankheitsprozessen der Mandeln ohne weiteres erklärt werden. Bemerkenswerter ist indessen das regelmäßige Vorkommen von unzweifelhaften Spirochäten zusammen mit den spindelförmigen Bazillen. Es müssen noch weitere Studien über die Natur dieser eigenartigen Gebilde angestellt werden, ehe man ein abschließendes Urteil über sie fällen kann. Erst wenn noch mehr Untersuchungen, namentlich Reinzüchtungen ausgeführt sind, läßt sich auch weiteres darüber aussagen, inwieweit die bei Skorbut und ulzerösen Prozessen der Zahnschleimhaut ohne Mandelerkrankung gefundenen spindelförmigen Gebilde, die auch hier wieder mit echten Spirochäten gemischt vorkommen, mit den Spindeln *Vincents* identisch sind. Es muß ebenso weiteren Untersuchungen noch vorbehalten bleiben. weitere Klarheit über die ätiologische Bedeutung der „fusiformen“ Gebilde durch Züchtungsversuche sowie Übertragung auf Tiere und eventuell Menschen und über ihre Stellung im System der Mikroorganismen zu erbringen.

---

37. VORLESUNG.

Bacillus pyocyaneus.

Geschichtliches.

Als die Ursache einer eigentümlichen, gelegentlich beobachteten Veränderung des Eiters und eitriger Sekrete, nämlich der blauen Verfärbung, wurde von *Gessard* ein Bazillus festgestellt und wegen seiner Eigenschaft, einen blaugrünen Farbstoff zu produzieren, als Bacillus pyocyaneus bezeichnet. Die Untersuchungen von *Schimmelbusch, Charrin* und *Kossel* zeigten, daß dieser Mikroorganismus sich nicht nur in gewissen Sekreten saprophytisch vermehrt, sondern gelegentlich auch beim Menschen, namentlich beim Kinde, infektiöse Eigenschaften entfalten kann.

Morphologie und Biologie.

Der Bacillus pyocyaneus ist ein schlankes Stäbchen von 4—6 μ Länge und 0·5—6 μ Breite. Die Größenverhältnisse in künstlichen Kulturen sind erheblichen Schwankungen unterworfen. Der Bazillus besitzt an einem Ende eine Geißel, mit deren Hilfe er eine lebhafte Beweglichkeit entwickelt. Die Färbung gelingt mit den gewöhnlichen Anilinfarben, nicht aber nach *Gram*. Sporen werden nicht gebildet. Das Wachstum erfolgt am üppigsten bei Luftzutritt, bleibt jedoch auch unter anaëroben Verhältnissen nicht aus. Die Wachstumstemperatur liegt zwischen 20 und 37° C. In Gelatine bilden sich runde weiße Kolonieen, in deren Umgebung die Gelatine verflüssigt wird und zugleich eine intensiv grüne, fluoreszierende Farbe annimmt. Ein üppiges Wachstum wird auf Agar-Agar erzielt. Es entsteht ein dicker grauer Bakterienrasen, von dem ein lebhaft fluoreszierendes, den ganzen Agar durchdringendes Pigment gebildet wird. Auch in Bouillon ist das Wachstum ein üppiges, namentlich in den oberen Schichten, in denen eine dicke Kahmhaut entsteht. Das Pigment ist bei Kulturen, die nicht geschüttelt sind, in den oberen Schichten unterhalb dieser Kahmhaut in Form eines Ringes angehäuft. Die Bouillonkulturen nehmen nach einiger Zeit eine intensiv alkalische Reaktion an. Hand in Hand damit fängt das Wachstum an aufzuhören. Der Bazillus wächst auch auf der Kartoffel unter Bildung eines Pigmentes. Milch wird zur Gerinnung gebracht und nimmt eine gelb-grünliche Farbe an.

Pigmentbildung.

Die genauere Untersuchung des von dem Bacillus pyocyaneus erzeugten Pigmentes hat ergeben, daß zwei voneinander verschiedene Farbstoffe gebildet werden. Charakteristisch für den Bazillus ist die Erzeugung des Pyocyanins. Dasselbe läßt sich aus Kulturen durch Chloro-

form extrahieren und in blauen Nadeln kristallinisch rein darstellen. Das Pyocyanin kommt auch als Leukobase vor, und zwar dann, wenn nicht genügend Sauerstoff zur Oxydation vorhanden ist. Werden Kulturen oder Eiter, in welchen diese Leukobase des Pyocyanins enthalten ist, der atmosphärischen Luft ausgesetzt, so erfolgt oft in kurzer Zeit der Eintritt der typisch blaugrünen Färbung. Nach *Ledderhose* ist das Pyocyanin eine dem Anthracen verwandte aromatische Verbindung von der Formel $C_{14}H_{14}N_2O$. Neben dem Pyocyanin ist ein zweiter wasserlöslicher, in Chloroform dagegen unlöslicher Farbstoff von grüner Nuancierung in den Kulturen vorhanden. Dieser letztgenannte Farbstoff kommt in vielen fluoreszierenden Bakterienkulturen vor und ist daher nicht, wie das Pyocyanin, für diese Bakterienart charakteristisch.

Fermenterzeugung. Von den vom Bazillus erzeugten Fermenten ist bereits das Gelatine verflüssigende erwähnt. Beachtung verdient weiterhin ein zweites, vom Bacillus pyocyaneus erzeugtes Ferment, nämlich das auf Eiweiß und Fibrin wirkende. In alten eingedampften Bouillonkulturen läßt sich ferner ein filtrierbares Ferment nachweisen, das von *Emmerich* und *Löw* als Pyocyanase bezeichnet ist. Die Pyocyanase hat die Eigenschaft, Bakterien zur Auflösung zu bringen. Sie ist sehr hitzebeständig und wird selbst nach mehrstündiger Erwärmung auf 100° in ihrer Wirksamkeit nicht beeinträchtigt. Diese Beobachtung würde sehr gegen die Annahme sprechen, daß die Pyocyanase ein echtes Ferment wäre. Die genannten Forscher, welche die Pyocyanase zuerst beschrieben, haben versucht, mit ihrer Hilfe auch im Tierkörper eine Zerstörung infizierender Bakterien herbeizuführen. Selbst dann, wenn schon Krankheitssymptome durch eine Bakterienart ausgelöst waren, z. B. bei Milzbrand kleiner Laboratoriumstiere, soll durch Einverleiben von Pyocyanase infolge dieser bakterienlösenden Fähigkeit ein Heileffekt erzielt sein. Bestätigungen der Angabe von *Emmerich* und *Löw* über Heilwirkungen der Pyocyanase sind allerdings nicht erfolgt.

Tierpathogenität. Der Bacillus pyocyaneus besitzt für verschiedene Tierarten infektiöse Eigenschaften, so für Kaninchen, Mäuse und Ziegen. Das empfänglichste Versuchstier ist indessen das Meerschweinchen. Es gelingt fast stets, durch Injektion von Bruchteilen einer Öse Kulturmasse bei intraperitonealer oder subkutaner Einverleibung eine tödlich verlaufende Infektion mit massenhafter Vermehrung der Bakterien herbeizuführen. Die Virulenz der Kultur ist natürlich gewissen Schwankungen unterworfen, was sich durch intraperitoneale Injektion leicht feststellen läßt. Nach subkutaner Infektion entwickelt sich bei Meerschweinchen, wenn der Tod nicht innerhalb von zwei bis drei Tagen erfolgt, oft ein chronisches Krankheitsbild. Zunächst bildet sich ein Infiltrat im Unterhautzellgewebe und im Anschluß daran eine Nekrose der Haut mit Geschwürsbildung. In diesen Fällen tritt der Tod der Tiere oft erst nach Wochen an Marasmus ein. Kaninchen sind am besten durch intravenöse Injektion zu infizieren und sterben unter dem Bilde der Pyocyaneus-Sepsis. Die pathogene Wirkung des Bacillus pyocyaneus beruht nicht nur auf dem Freiwerden von Endotoxinen beim Zugrundegehen der Bazillen im Tierkörper, sondern ist mit bedingt durch ein echtes lösliches Toxin; denn während die Agarkulturen der Bazillen nur wenig toxisch sind, enthalten Bouillonkulturen, die einige Wochen gewachsen sind, ein außerordentlich stark wirkendes Toxin, das sich filtrieren läßt. Da ein lösliches

Toxin auch schon in jüngeren Kulturen nachweisbar ist, ist es wohl weniger durch Auslaugung der Bazillen, als durch echte Sekretion entstanden.

Die Blutkörperchen lösende Wirkung der Pyocyaneuskulturen ist nach Ansicht kritischer Forscher nicht auf spezifische Hämolysine, sondern auf den starken Alkaligehalt alter Kulturen zurückzuführen.

Bedeutung des Bazillus in der menschlichen Pathologie.

Was nun die pathogene Bedeutung des Bacillus pyocyaneus für den Menschen betrifft, so gehen die Ansichten bis zu einem gewissen Grade auseinander. Die älteren Autoren fassen nämlich den Bazillus nur als einen Keim auf, der im Wundeiter und in eitrigen Sekreten z. B. des Rachens, der Highmorshöhle usw. sich zwar vermehren kann, aber außer lokalen Wirkungen und geringfügigen Schädigungen des Organismus durch seine Giftproduktion, namentlich wenn Eiter unter Druck steht, keine eigentlichen infektiösen Eigenschaften besitzt. Die anderen Forscher wollen dem Pyocyaneus auch die Fähigkeit zuschreiben, infektiöse Prozesse hervorzurufen. Es handelt sich allerdings in allen Fällen, wo ein wirkliches Eindringen des Bacillus pyocyaneus in die Körpergewebe beobachtet wurde, um atrophische Säuglinge oder jedenfalls um schlecht genährte, durch andere Krankheiten geschwächte jugendliche Individuen im zartesten Alter. Die Eintrittspforte für den Bazillus scheinen bei diesen heruntergekommenen Kindern namentlich die Nasenrachenhöhle und das Mittelohr zu sein. Für sich allein oder mit anderen Bakterien erzeugt und unterhält der Bazillus bei Kindern einen eitrigen Prozeß des Mittelohrs und gerade solche Fälle, die von *Kossel* näher untersucht wurden, zeigen, daß von hier aus auch eine Sepsis durch den Bazillus hervorgerufen werden kann.

Da bei Erwachsenen der einwandfreie Nachweis für die infektiöse Eigenschaft des Bazillus nicht erbracht ist, so müssen wir also unser Urteil über die pathogenen Eigenschaften dieses Bakteriums für den Menschen dahin zusammenfassen, daß unter Umständen, namentlich bei geschwächten jugendlichen Individuen und schlecht genährten oder mit anderen Krankheiten behafteten Säuglingen der Pyocyaneus, meistens mit anderen Krankheitserregern vergesellschaftet, schwere infektiöse, oft zum Tode führende Krankheitsprozesse, die unter dem Bilde der allgemeinen Sepsis verlaufen können, hervorzurufen imstande ist.

Immunitätsstudien

Die Studien über die künstliche Immunisierung mittelst des Bacillus pyocyaneus haben theoretisch ganz interessante Ergebnisse herbeigeführt. Es gelingt nämlich bei Tieren, durch Injektion steigender Dosen von Bouillonkulturen, in denen Bakterienleiber und sezernierte Gifte vorhanden sind, ein Serum mit bakteriziden und antitoxischen Eigenschaften zu erzeugen. Durch Immunisierung von Tieren mit Bakterienleibern allein, wie sie in Agarkulturen enthalten sind, läßt sich dagegen, wie *Wassermann* zeigte, nur ein bakterizides, nicht dagegen ein antitoxisches Serum erzeugen. Neben den genannten Stoffen treten im Blutserum der vorbehandelten Tiere auch Agglutinine auf. Die aktive Immunisierung von Meerschweinchen und Kaninchen gegen die Infektion mit virulenten Bazillen gelingt außerordentlich leicht. Eine praktische Bedeutung kommt weder der aktiven, noch der passiven Immunität zu.

38. VORLESUNG.

Septikämie der Vögel (Hühnercholera).

Der Erreger der Hühnercholera, die auch unter den Bezeichnungen „Geflügelcholera“ und „Geflügeltyphoid“ beschrieben wird, wurde zuerst von *Semmer* und *Perroncito* genauer studiert. *Pasteur* gelang es dann nicht nur, ihn außerhalb des Tierkörpers zu züchten, sondern er machte auch bei Studien mit diesem Mikroben grundlegende Entdeckungen bezüglich der künstlichen Immunität. Die Beobachtung *Pasteurs* über die Abschwächung der Hühnercholerabakterien und die Möglichkeit, mit den abgeschwächten Bakterien Tiere gegen die virulenten Infektionserreger zu immunisieren, ist von großer Tragweite für die Immunitätslehre im allgemeinen geworden. Unsere Kenntnis über das Wesen der Immunität ist durch diese Forschungen wesentlich gefördert worden. Außer *Pasteur* verdanken wir namentlich *Salmon* sowie *Kitt* wichtige Untersuchungen über die Geflügelcholera. *Geschichtliches.*

Selbst nach Entdeckung des Hühnercholerabazillus ist es häufig vorgekommen, daß verschiedene, bei Geflügelarten vorkommende Krankheiten mit der Hühnercholera verwechselt werden. Es sind abzugrenzen alle diejenigen epizootischen Erkrankungen, bei welchen bewegliche Bakterien als Erreger beschrieben werden, z. B. Kanarien-, Fasanen-, Entenseuche, Tauben- und Hühnerpest. Neuerdings ist eine ansteckende Hühnerkrankheit beschrieben worden, welche durch einen bisher unbekannten und unsichtbaren, aber durch Bakterienfilter filtrierbaren Erreger hervorgerufen wird. Für diese Geflügelseuche ist die Bezeichnung „Hühnerpest“ eingeführt. Es soll hier nur von derjenigen epizootischen Geflügelseuche die Rede sein, welche durch den nun zu beschreibenden Bazillus hervorgerufen wird. *Abgrenzung.*

Der Hühnercholerabazillus, auch Bacillus avisepticus genannt, ist ein kleines, unbewegliches Stäbchen, welches häufig ovale oder biskuitförmige Gestalt aufweist. In künstlichen Kulturen finden sich auch Individuen von so geringem Längsdurchmesser, daß sie mit Kokken verwechselt werden können. Die Bazillen färben sich gut mit den basischen Anilinfarben, nicht dagegen nach *Gram*. Namentlich in Präparaten, die aus dem Tierkörper hergestellt sind, aber bei geeigneter Fixierung auch in den aus Reinkulturen hergestellten Ausstrichen tritt eine bipolare Färbung des Stäbchens zutage. Die Polenden nehmen die Farbe gut auf, während *Der Hühnercholerabazillus. Morphologie und Biologie.*

ein kleines Mittelstück ungefärbt bleibt. In Präparaten, die aus künstlichen Kulturen hergestellt sind, findet man viele runde Formen, die sich diffus färben. In älteren Kulturen kommen Involutionsformen vor, denen eine gewisse Ähnlichkeit mit den bei Pest beschriebenen nicht abzusprechen ist. Geißeln und Sporen besitzt der Hühnercholeraerreger nicht. Die Züchtung gelingt leicht, falls die Nährböden nicht zu stark alkalisch oder sauer sind; die beste Reaktion ist eine schwach alkalische. Auf Gelatine bilden sich, ohne daß Verflüssigung des Nährbodens eintritt, kleine weißliche, aber doch ziemlich transparente und zarte Kolonieen, welche eine leichte Granulierung aufweisen. Das Wachstum ist ein sehr langsames und führt nie zu dicken Belägen. Auf Agar sehen die Kolonieen wie kleine, durchscheinende Tautropfen aus, die nach längerem Wachstum konfluieren können. Auch hier ist das Wachstum nie ein sehr üppiges. Auf Blutserum und Kartoffel bildet sich ein zarter Belag. Bouillon und Serumbouillon werden gleichmäßig getrübt. In flüssigen Nährböden wird Indol gebildet. Milch wird nicht koaguliert und zeigt keine Veränderungen der Reaktion. Der Bac. avisepticus ist ein streng aërobes Bakterium.

Tierpathogenität. Durch Reinkulturen der Erreger läßt sich die Krankheit leicht auf die empfänglichen Geflügelarten, zu denen außer Hühnern und Gänsen auch Enten, Fasanen sowie die meisten kleinen Vögel gehören, übertragen. Hat man virulente Bakterien, so genügt die kleinste Wunde, um eine Infektion herbeizuführen. Auch bei Verfütterung kleinster Mengen treten nach kurzer Inkubation die ersten Krankheitserscheinungen auf. Werden Hühner oder Tauben an einer Hautstelle über dem Brustmuskel oder in diesen selbst geimpft, so entwickelt sich sehr bald eine Entzündung an der Impfstelle, übergreifend auf den Brustmuskel, der in seiner ganzen Ausdehnung anschwellen kann und häufig von Hämorrhagieen durchsetzt ist. Bei Verwendung von weniger virulenten Kulturen wiegen diese lokalen Erscheinungen vor.

Abgesehen von den genannten Geflügelarten sind Kaninchen sehr empfänglich. Wegen der großen Empfänglichkeit dieser Tierart für die künstliche Infektion mit Reinkulturen hat man auch versucht, die Kaninchenplage in den heimgesuchten Distrikten durch Auslegen der Kulturen zu bekämpfen, um so eine Epizootie mit Hühnercholerabakterien zu erzeugen. Aber die Versuche sind nicht erfolgreich gewesen, vor allem, weil die Verbreitung des Infektionsstoffes durch Verfütterung bei dieser Tierart nicht so wirksam ist. Jedoch gelingt es auf experimentellem Wege durch subkutane, intraperitoneale oder auch durch intravenöse Injektionen, bei verschiedenen Tierspecies eine tödlich verlaufende Infektion hervorzurufen; bei Schweinen, Schafen, Rindern und Pferden sind schwere, zum Teil tödlich verlaufende Erkrankungen nach intravenöser Injektion beobachtet worden. Nach Einverleibung in das Unterhautzellgewebe entstehen Eiterungsprozesse. Durch Verfütterung jedoch ist die Krankheit auf kein Säugetier, namentlich nicht auf die größeren Haustiere übertragbar. Hunde und Katzen z. B. können große Mengen Fleisch von Geflügel, welches der Hühnercholera erlegen ist, fressen, ohne zu erkranken.

Pathogenität für den Menschen. Wenngleich bisher wenig positive Angaben vorliegen, daß Menschen durch Genuß des Fleisches an Hühnercholera verendeter Tiere erkranken können, so sprechen doch einige Versuche, welche Tierärzte mit Reinkulturen von Hühnercholerabakterien an sich gemacht haben, dafür, daß die Bakterien auch für den Menschen nicht ganz harmlos

sind, wenn sie in größerer Menge in den Magendarmkanal gelangen. Es kann zu Durchfällen, verbunden mit Dyspepsie und Darmkatarrh kommen. Fleisch von Tieren, welche an Hühnercholera verstorben sind, ist unter allen Umständen von der Verwendung als menschliches Nahrungsmittel auszuschließen.

Virulenz.

Hühnercholerabakterien weisen sehr erhebliche Schwankungen in der Virulenz auf. Diese Tatsache wurde zuerst von *Pasteur* beobachtet, welcher fand, daß Kulturen, welche ohne weitere Vorsichtsmaßregeln in Reagensgläsern aufbewahrt wurden, nach 4—6 Monaten ihre Virulenz für Hühner und Tauben fast ganz verloren hatten, während Kulturen des gleichen Stammes, bei Licht- und Luftabschluß aufbewahrt, mehrere Jahre ihre Virulenz behalten hatten. *Pasteur* nahm an, daß in erster Linie der Sauerstoff der Luft die Herabsetzung der Virulenz bedingt. Andere Forscher haben später gezeigt, daß die Hühnercholerabakterien durch verhältnismäßig kurz dauerndes Austrocknen, ferner auch durch kurze Erwärmung auf 45—50° C in ihrer Virulenz verhältnismäßig rasch geschädigt werden.

Verlauf der natürlichen Infektion.

Die Hühnercholera verläuft bei den Tieren, bei welchen sie spontan vorkommt, Hühnern, Truthühnern, Gänsen, Enten, Tauben, Pfauen, Schwänen und verschiedenen kleineren Vogelarten, als eine akute Infektionskrankheit, die mitunter sehr rasch, oft in wenigen Stunden nach Auftreten der ersten Krankheitszeichen zum Tode führt. Recht charakteristisch ist es, wenn die Tiere anfangen zu taumeln und schlafsüchtig zu werden, wobei sie wie kraftlos am Boden liegen. Dabei besteht Freßunlust und starker Durchfall mit blutig gefärbten Dejekten. Meist erfolgt der Tod 1—2 Tage nach den ersten Anzeichen.

Sektionsbefund.

Die pathologischen Veränderungen finden sich vorwiegend am Darm, welcher die Kennzeichen einer akuten Enteritis bietet. Das Epithel ist häufig abgelöst, die Gefäße sind stark erweitert. In der Schleimhaut finden sich Blutungen; auch in den serösen Höhlen können Exsudate und Extravasate vorhanden sein. Die Milz ist meist vergrößert, ebenso die Leber. Vielfach werden in der Lunge Infarkte und pneumonische Herde gefunden. Perikarditische Veränderungen sind konstant. Bei kutaner oder subkutaner Einverleibung des Infektionsstoffes entstehen nekrotische Herde in der Nähe der Infektionsstelle.

Fundorte der Erreger im Tier.

Die Bakterien finden sich während der Krankheit in erster Linie im Blute, häufig in weißen Blutkörperchen eingeschlossen, sind also Erreger einer echten Septikämie. Es gelingt oft, sie in dem während des Lebens entnommenen Blute mikroskopisch nachzuweisen. Bei Tieren, die an der Krankheit verstorben sind, finden sie sich in großen Mengen in jedem Blutstropfen. In allen Organen, soweit sie Blut enthalten, sind sie nicht nur in Ausstrichpräparaten, sondern auch in Schnitten nachzuweisen, namentlich an den Stellen, wo Blutungen stattgefunden haben. Aus dem Blut gehen sie auch in Harn, Bronchialsekret, Darminhalt über.

Verbreitung des Infektionsstoffes.

Die Hauptverbreitung des Infektionsstoffes unter dem Geflügel findet durch die Fäces statt, in welcher der Hühnercholerabazillus in virulentem Zustande enthalten ist. Namentlich in Geflügelhöfen wird so der Infektionsstoff rasch ausgestreut und gelangt naturgemäß mit dem Futter in den Magendarmkanal der gesunden Tiere. Die Bakterien halten sich in den Fäces selbst bei Konkurrenz der Fäulnisbakterien ziemlich lange in infektionsfähigem Zustande, ebenso

büßen sie in Erdproben ihre Virulenz nur langsam ein. Da auch in Wasser die Bakterien erst verhältnismäßig spät zugrunde gehen, so kann man sich eine Vorstellung machen, wie leicht eine Durchseuchung von Geflügelbeständen stattfinden kann und wie schwer es sein wird, mittelst Desinfektionsmaßnahmen den Infektionsstoff aus den infizierten Ställen wieder zu entfernen.

Schutzimpfung. So wichtig rein wissenschaftlich die von *Pasteur* gefundene Möglichkeit der Immunisierung von Geflügel mittelst abgeschwächter Hühnercholerakulturen gegen die natürliche Infektion mit virulentem Infektionsstoff war, so wenig praktische Bedeutung hat dieselbe erhalten. Denn einmal verbreitet sich beim natürlichen Auftreten die Seuche in einem Geflügelstall meist so rasch, daß es nicht möglich ist, die Schutzimpfung praktisch durchzuführen, dann aber haften dem Verfahren bei Anwendung in größerem Maßstabe nicht unerhebliche Mängel an. Dieselben beruhen wesentlich darauf, daß es sehr schwer ist, die Abschwächung der Kulturen in der richtigen Weise für die verschiedenen Geflügelarten zu beherrschen. Häufig werden die abgeschwächten Kulturen, die für Hühner nicht mehr tödlich sind, nun von den geimpften Hühnern auf Tauben übertragen, für die sie noch virulent sind. Schon nach wenigen Passagen durch Tauben findet eine Erhöhung der Virulenz statt, so daß nun auch Hühner daran erkranken können. Zudem sind zwei Impfungen mit dem abgeschwächten Infektionserreger notwendig, um eine ausreichende Immunität zu erzielen. *Pasteur* verwandte 2 Vaccins, ein stärkeres und ein schwächeres, die in einem Zwischenraum von etwa 8 Tagen einverleibt werden. Die Hühner werden an einem Flügel mit dem ersten Vaccin, dem schwächeren, und bei der zweiten Impfung am anderen Flügel, und zwar am äußersten Ende durch subkutane Injektion von ca $^1/_{10}$ *ccm* des Vaccin II infiziert. Es bildet sich an der Flügelspitze eine lokale Entzündung, die sich meist demarkiert und zur Verschorfung der Haut führt. Die Schutzimpfung gegen Hühnercholera wird heutzutage in der Praxis wohl kaum mehr angewendet, trotzdem verschiedene Methoden beschrieben worden sind, durch welche sich die Abschwächung der Kulturen vielleicht noch sicherer als nach der ursprünglichen *Pasteur*schen Methode bewerkstelligen läßt, z. B. durch länger dauernde Erwärmung, durch Kaninchenpassage usw.

Im Serum von Tieren, welche mit Hühnercholerabakterien in steigenden Dosen vorbehandelt sind, entstehen Stoffe, mittelst deren man imstande ist, empfängliche Tiere gegen die Infektion mit virulenten Infektionserregern zu schützen. Das Serum wird an größeren Tieren, an Rindern oder Pferden, hergestellt. Die Ansichten über die praktische Verwendung derartigen Serums sind geteilte. Irgendwelcher Heilwert wohnt dem Serum, selbst wenn es einen hohen Schutzwert besitzt, kaum inne, denn das Serum ist kein antitoxisches, sondern im wesentlichen ein gegen die Bakterien gerichtetes, ein antiinfektiöses. Immerhin wird bei wertvollem Geflügel die Verwendung des Serums zur Verleihung einer Immunität in Frage kommen. Die Injektionen müssen dann natürlich wiederholt werden, da die passive Immunität von nur verhältnismäßig kurzer Dauer ist. Durch Verwendung des Serums zusammen mit Infektionsstoff (kombinierte Immunisierung) läßt sich vielleicht ein wirksames Schutzimpfungsverfahren, das auch in der Praxis bei der Bekämpfung dieser Seuche etwas leistet, gewinnen. Es wäre dies von großer Bedeutung, denn die Hühnercholera ist in vielen Teilen

Europas, Asiens und Amerikas heutzutage noch eine weitverbreitete Krankheit, die unter dem Geflügelbestande zahlreiche Opfer fordert.

Erreger verwandter Tierseuchen.

Bei Enten, Fasanen und wilden Tauben kommen als Erreger von Seuchen Bakterien vor, welche dem Bacillus avisepticus völlig gleichen, ohne für Hühner und Gänse pathogen zu sein. Auch die Erreger der Schweineseuche, Wildseuche, Kaninchenseptikämie stehen den Hühnercholerabakterien sehr nahe. Anscheinend gehören alle diese Mikroorganismen ein und derselben Art an und weisen nur durch Unterschiede in der Virulenz oder infolge langdauernder Passagen durch ein und dieselbe Tierart Verschiedenheiten in ihren pathogenen Eigenschaften auf.

39. VORLESUNG.

Schweinepest.

Wesen der Krankheit.

Eine Infektionskrankheit der Schweine, die früher vielfach von anderen Krankheiten, namentlich von der Schweineseuche und dem Rotlauf nicht genügend getrennt wurde, ist die Schweinepest, auch „Hogcholera“ genannt. Sie ist eine Erkrankung des Magendarmkanals, vorwiegend des Dickdarms und wird pathologisch-anatomisch charakterisiert durch ausgedehnte diphtherische Prozesse der Schleimhaut. In späteren Stadien weist das Krankheitsbild die Zeichen eines septischen Zustandes auf, starke Schwellungen der Lymphdrüsen, Milztumor, Ecchymosen der serösen Häute usw. Neben dieser akuten Form, die fast stets in kurzer Zeit zum Tode führt, kommen auch chronische Fälle von Schweinepest vor. Hier haben die ulzerösen Prozesse, die die Schleimhäute des ganzen Verdauungstraktes allmählich überziehen können, einen an und für sich gutartigen Charakter. Die einzelnen Geschwüre sind nicht so tiefgehende und heilen unter Schorfbildung aus. Natürlich sind die durch ein derartiges Leiden bedingten Störungen der Ernährung sehr große, die Tiere gehen meist an Kachexie zugrunde.

Der Schweinepestbazillus. Morphologie.

Als Erreger der Schweinepest stellten *Salmon & Smith* im Jahre 1885 einen in die Gruppe der Septikämieerreger gehöriges Bakterium fest, das den Namen „Bacillus suipestifer“ oder auch „Hogcholerabazillus“ führt.*) Der Schweinepestbazillus ist etwa $1\frac{1}{2}\ \mu$ lang und $\frac{1}{2}\ \mu$ breit und hat abgerundete Ecken. Er ist lebhaft beweglich und besitzt eine größere Anzahl peritrich angeordneter Geißeln. Sporen bildet er nicht. In flüssigen Nährböden wächst er häufig zu langen Scheinfäden aus. Er färbt sich leicht mit den gebräuchlichen Anilinfarben, der *Gram*schen Färbung gegenüber verhält er sich negativ. In Ausstrichpräparaten aus dem Tierkörper ist meist deutliche Polfärbung erkennbar.

Kulturelles Verhalten.

Das kulturelle Verhalten des Schweinepestbazillus bietet keine besonderen Charakteristika. Er gedeiht üppig auf allen gebräuchlichen Nährböden ebenso bei Sauerstoffzutritt, als unter anaëroben Verhältnissen. Die Einzelkolonieen auf der Agar- und Gelatineplatte erscheinen als

*) Ob die von *Salmon & Dorset* in Amerika neuerdings erhobenen Befunde, wonach die Schweinepest durch ein im Blute befindliches filtrierbares und nicht sichtbares Agens hervorgerufen wird, für die europäische Schweinepest gelten, ist noch nicht sicher erwiesen.

granulierte, weißliche, bei durchfallendem Lichte leicht opalescierende Gebilde. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Bouillon wird gleichmäßig getrübt, ohne daß es zur Bildung eines Häutchens an der Oberfläche kommt. In traubenzuckerhaltigen Nährböden tritt Vergärung und Gasbildung ein, Rohr- und Milchzucker werden dagegen nicht angegriffen. In Lackmusmolke tritt deutliche Rotfärbung ein.

Resistenz

Gegen äußere Schädigungen ist der Bacillus suipestifer ziemlich widerstandsfähig. Er hält sich in Mist und im infizierten Erdboden monatelang in virulentem Zustande, auch im Wasser stirbt er erst sehr spät ab.

Tierpathogenität.

Die gewöhnlichen Versuchstiere lassen sich durch Reinkulturen des Schweinepestbazillus leicht infizieren. Mäuse gehen bei subkutaner Infektion nach 3—7 Tagen, nach intraperitonealer Infektion schon früher unter dem Bilde der Septikämie zugrunde. Auch durch Inhalation und Verfütterung infizierten Materials lassen sich Mäuse und Kaninchen, wenn die Kulturen virulent sind, mit Sicherheit töten. Kaninchen bieten bei intestinaler Infektion meist eine typische Erkrankung des Darmkanals dar, welche in einer Nekrose des lymphatischen Apparates und nachfolgender Geschwürsbildung besteht. Größere Haustiere sind, abgesehen vom Schwein, für die Erreger der Schweinepest wenig oder gar nicht empfänglich.

Beim Schwein läßt sich die Schweinepest experimentell durch die verschiedenartigsten Infektionsweisen hervorrufen. Sowohl bei subkutaner, als auch bei intravenöser und intraperitonealer Impfung und ebenso bei intratrachealer oder intrapulmonaler Infektion erliegen die Tiere, wenn nur genügend große Kulturmengen einverleibt werden, unter dem Bilde der Septikämie. Am leichtesten jedoch gelingt die Übertragung der Krankheit durch Verfütterung infizierten Materials, und zwar sowohl durch Futter, welches mit Reinkultur infiziert wurde, als auch bei Verfütterung der Organe an Schweinepest eingegangener Tiere. Es entstehen dann die eingangs skizzierten typischen Krankheitserscheinungen. Die natürliche Eingangspforte der Erreger beim Schwein bildet ebenfalls der Verdauungstraktus, in welchen das Virus mit dem Futter oder auch mit dem Wasser gelangt. Verbreitet wird die Schweinepest durch die Exkrete der kranken Tiere.

Schutzimpfung.

Auch gegen die Schweinepest, welche der Volkswirtschaft in den von ihr befallenen Distrikten große Verluste zufügen kann, hat man Schutzimpfungen versucht. Die aktive Immunisierung bot jedoch, sowohl bei subkutaner, wie intravenöser Impfung der Tiere, nur sehr geringen Impfschutz gegenüber der natürlichen Infektion. In neuester Zeit hat sich bei Laboratoriumsversuchen gezeigt, daß die Vorbehandlung von Tieren mit Mäusetyphusbazillen einen aktiven Schutz gegen die nachfolgende Infektion mit Schweinepestbazillen gewährt. Es muß abgewartet werden, ob dieses „Vaccin" für die Praxis brauchbare Erfolge gibt. Am wirksamsten scheinen hier noch Kulturextrakte zu sein, welche die spezifischen Gifte des Erregers enthalten. Auch die Erfolge der passiven Immunisierung lassen noch viel zu wünschen übrig. Es gelingt zwar nach Versuchen von *de Schweinitz* an größeren Tieren, Pferden, Kühen, Eseln usw., durch längerdauernde intravenöse Vorbehandlung mit steigenden Dosen lebender Schweinepestbazillen ein Serum zu gewinnen, welches die genannten Bakterien in hohen Verdünnungen spezifisch agglutiniert, aber die Schutzwirkung derartiger Sera ist eine nur geringe. *Schreiber*

empfahl ein von ihm „Septicidin“ genanntes Serum zur passiven Immunisierung der Schweine. Auch dieses Serum vermag, wie *Ostertag* feststellte, Mäuse nicht regelmäßig gegen die Einverleibung tödlicher Dosen zu schützen.

Serumtherapie. Serumtherapeutische Versuche gegenüber der ausgebrochenen Schweinepest haben sich bisher als gänzlich wirkungslos erwiesen. Die genauere Untersuchung der Bakterien des Paratyphus, Mäusetyphus, gewisser Fleischvergiftungsarten (s. S. 185) und der Schweinepest mit Hilfe der Agglutination und der Bindung der Agglutinine des hochwertigen Serums seitens dieser Bakterienarten hat ergeben, daß es sich hier um eine Gruppe von Mikroorganismen handelt, welche einander außerordentlich nahe verwandt, wenn nicht miteinander identisch sind. Die Frage, ob die Schweinepest zu dem Paratyphus des Menschen in näherer Beziehung steht, kann noch nicht als erledigt gelten.

Mischinfektionen. Die Schweinepest kommt in der Praxis nur selten in reiner Form vor. Meist handelt es sich um Mischinfektionen mit der Schweineseuche.

40. VORLESUNG.

Schweineseuche.

Während die Schweinepest, wie wir sahen, eine Krankheit des Verdauungsapparates ist, stellt die Schweineseuche eine Infektion des Respirationstraktes dar.

Als Erreger fand *Löffler* im Jahre 1882 ein zur Bakteriengruppe der Erreger der Septikaemia haemorrhagica gehöriges Bakterium, welches er Bacillus suisepticus nannte. In Ausstrichpräparaten aus dem tierischen Organismus weist der Schweineseuchebazillus kurze ovoide Formen von ca. $1—1^1/_2$ μ Länge und $^1/_2$ μ Breite auf, die meist einzeln liegen, niemals aber in längeren Ketten auftreten. Neben diesen kommen auch kleinere kokkenähnliche Gebilde vor. Das typische Schweineseuchebakterium ist leicht färbbar und nimmt namentlich bei kurzer Färbung mit Karbolmethylenblau an den Polenden die Farbe intensiver auf, als in seinem Mittelstück. Präparate, die aus längere Zeit auf künstlichen Nährmedien fortgezüchteten Kulturen hergestellt wurden, zeigen die erwähnten typischen ovoiden polgefärbten Formen nur in geringer Anzahl, dagegen zahlreiche schlecht färbbare kokkenartige Gebilde und auch längere Stäbchen, so daß man bei Betrachtung derartiger Präparate ein Bakteriengemisch vor sich zu haben glaubt. Der *Gram*schen Färbung gegenüber verhält sich der Bacillus suisepticus negativ. Geißeln besitzt er nicht, er ist unbeweglich und bildet auch keine Sporen. *Der Schweineseuchebazillus. Morphologie.*

Ebenso wie der Schweinepestbazillus ist auch der Erreger der Schweineseuche in bezug auf Nährmaterial bei der künstlichen Kultivierung wenig anspruchsvoll, er gedeiht auf allen Nährmedien bei Sauerstoffanwesenheit sowohl, wie unter anaëroben Verhältnissen. Die Agarkolonieen erscheinen als ziemlich große bläulichweiße Gebilde ohne besondere Struktur, ebenso die Kolonieen auf der nicht verflüssigten Gelatine. Ältere Agarkulturen zeigen eine deutlich fadenziehende Beschaffenheit der Kulturmasse. In Bouillon tritt zunächst eine mäßige Trübung des ganzen Mediums ein, später bildet sich ein ziemlich dicker Bodensatz, der sich beim Schütteln nicht wieder gleichmäßig verteilt. Lackmusmolke wird in ihrem Aussehen nicht verändert, in zuckerhaltigen Nährböden findet keine Gärung statt. Lösliche Gifte bildet der Schweineseuchebazillus nicht. *Kulturelles Verhalten.*

Der Bacillus suisepticus ist weniger resistent gegen äußere Schädigungen, als der Schweinepestbazillus. Nur wenn er vor Austrocknung *Resistenz.*

und vor Licht geschützt ist, vermag er sich längere Zeit außerhalb des Tierkörpers zu halten. Im Wasser geht er bald zugrunde.

Tierpathogenität. Die über das tierpathogene Verhalten des Schweineseucheerregers von den einzelnen Autoren mitgeteilten Untersuchungsergebnisse stimmen sehr wenig überein. Es liegt dies daran, daß die Virulenz dieser Bakterien nicht nur bei der Fortzüchtung auf künstlichen Nahrböden sehr bald abnimmt, sondern schon von vornherein, je nach der Herkunft der Stämme aus verschiedenen Seucheherden, eine sehr variable ist. Von den Laboratoriumstieren ist am empfänglichsten die Maus, die bei subkutaner Infektion meist in 24—48 Stunden, nach Verfütterung von Bouillonkulturen oder von Schweineseuchekadavern innerhalb 3 Tagen eingeht. Kaninchen sterben nach subkutaner oder intraperitonealer Einverleibung der Bakterien in 2—3 Tagen. Noch schneller tritt der Tod bei dieser Tierart ein, wenn die Infektion von seiten der Respirationsschleimhaut aus erfolgt. Trachea, Bronchien und Lungen bieten hier meist keine ausgesprochenen Veränderungen, dafür findet sich aber eine große Zahl der Schweineseuchebazillen im Blut. Andere kleinere Versuchstiere sind weniger empfänglich.

Die bei weitem empfänglichste Tierart ist das Schwein. Wenn die Bazillen einen genügenden Virulenzgrad besitzen, genügen bei subkutaner Einverleibung schon sehr geringe Dosen der Kultur, um das Tier zu töten, ebenso ist die intravenöse und intraperitoneale Infektion selbst mit den kleinsten Kulturmengen stets tödlich. Wenn man Schweine Aufschwemmungen des Bacillus suisepticus inhalieren läßt oder ihnen dieselben intrapulmonal einspritzt, so entsteht eine Pneumonie mit mortifizierendem Charakter und eine ausgebreitete sero-fibrinöse Pleuritis, eventuell auch Pericarditis, im Anschluß daran aber eine tödlich verlaufende Septikämie. Wir haben hier experimentell dasselbe Krankheitsbild, welches die Seuche beim Schwein unter natürlichen Verhältnissen bietet.

Verlauf der natürlichen Infektion. Auch bei der natürlichen Erkrankung bildet fast stets die Lunge die Eintrittspforte der Erreger. Dieselben werden meist sehr zahlreich in dem erkrankten Lungengewebe, den bronchialen Lymphdrüsen und im Pleuraexsudat, in geringerer Menge im Blut und in den übrigen Organen gefunden. Die Krankheit verläuft namentlich bei Ferkeln oft akut tödlich. Bei den meisten Epizootieen jedoch gibt es Fälle, in welchen die Seuche nicht in der Form der akuten multiplen mortifizierenden Pneumonie auftritt, sondern als chronische Lungenentzündung, der die Tiere vielfach erst nach längerer Krankheitsdauer infolge Entkräftung erliegen (sog. „Kummerer“).

Allgemein nimmt man an, daß außer der Respirationsschleimhaut gelegentlich auch Hautverletzungen die Eintrittspforte der Schweineseucheerreger bilden können. Bei rein kutaner Impfung gelingt es zwar nur sehr schwer, eine Infektion des Schweines hervorzurufen, aber bei subkutaner Einverleibung genügen im Tierversuch, wie wir sahen, schon sehr geringe Mengen des Virus, um eine tödliche Infektion zu erzielen. Der Verlauf dieser Formen soll ein mehr perakuter sein. Pathologisch-anatomisch finden sich starke Ödeme der Haut, parenchymatöse Schwellung der Leber und der Nieren, mehr oder weniger ausgedehnte Ecchymosen der serösen Häute. Die Lungen sind meist nur stark ödematös, bieten aber keine Veränderungen pneumonischen Cha-

rakters. Diese reine „Septikämieform“ der Schweineseuche ist im Verhältnis zur „pektoralen Form“ jedenfalls viel seltener. Schwerere Krankheitserscheinungen von seiten des Verdauungskanals werden bei unkomplizierter Schweineseuche (im Gegensatz zur Schweinepest) niemals beobachtet.

Schutzimpfung.

Auch gegen die Schweineseuche sind Schutzimpfungen versucht worden. Die aktive Immunisierung von kleineren Laboratoriumstieren und auch von Schweinen durch abgetötete Kulturen des Bacillus suisepticus ist zwar möglich, sie gab aber in der Praxis schlechte Resultate. Auch die passive Immunisierung brachte anfangs nicht die gewünschten Erfolge. Es gelang zwar, durch Einverleibung spezifischer Schutzsera eine hohe Immunität gegenüber demjenigen Schweineseuchestamm zu erzielen, der zur Immunisierung des Serum liefernden Tieres gedient hatte, aber sobald in der Praxis das Serum angewendet wurde, versagte es. Durch die Virulenz der Kulturen konnten diese Mißerfolge nicht erklärt werden, denn auch Sera, die durch Vorbehandlung mit den virulentesten Stämmen gewonnen waren, erwiesen sich als wirkungslos. *Wassermann* und *Ostertag* zeigten, daß die ungleiche Wirkung der früher verwendeten Sera durch die biologischen Verschiedenheiten der einzelnen Stämmen bedingt ist, welche wir bei den Schweineseuchebakterien in auffallendem Maße finden. Das Bakterienprotoplasma bietet bei den einzelnen Stämmen gerade dieser Bakterienart so differente Verhältnisse, daß ein Serum, welches mit einem Stamm gewonnen wurde, gegenüber vielen anderen Stämmen derselben Art versagt. *Wassermann* und *Ostertag* empfahlen daher ein multivalentes oder, wie sie sich ausdrücken, „multipartiales“ Schweineseucheserum, bei welchem biologisch möglichst verschiedenartige Stämme aus verschiedenen Seucheherden zur Immunisierung verwendet werden und bei welchem infolgedessen die Immunkörper aus möglichst vielen Einzelkomponenten der betreffenden Bakterienstämme zusammengesetzt sind. Das Serum wird an Pferden gewonnen, denen Aufschwemmungsmischungen bestimmter Gruppen von Schweineseuchekulturen eingespritzt werden. Verschiedene Pferde werden mit verschiedenen Gruppen der Immunisierungs-Stämme vorbehandelt und das Serum der einzelnen Pferde wird nachher vermischt. Man arbeitet an mehreren Pferden, um die individuellen Schwankungen im Rezeptorenapparat der einzelnen Tiere nach Möglichkeit auszuschalten und außerdem die Produktion der Antigene durch eine übergroße Zahl der Rezeptoren nicht zu stören. Die Ergebnisse, welche bisher mit dem *Wassermann-Ostertag*schen Serum in der Praxis erzielt wurden, sind durchaus befriedigende, sie übertreffen jedenfalls bei weitem die mit univalenten Serumarten erreichten Wirkungen.

Schreiber suchte auf andere Weise ein wirksames Schweineseucheserum herzustellen. Das von ihm empfohlene, „Septicidin“ benannte Präparat stellt eine Mischung der Immunsera verschiedener Tierarten dar, die alle gegen denselben Schweineseuchestamm immunisiert wurden. Er fand, daß die Wirkung eines univalenten Schweineseuche-Pferdeserums in seiner Wirksamkeit bedeutend gesteigert wurde, wenn es mit einem analogen Hunde-Immunserum vermischt ward. Er erklärt diese Erfahrung dadurch, daß die in dem Organismus der verschiedenen Tierarten vorhandenen Komplemente eine vollkommenere Aktivierung des

Serums ermöglichten. Ein abschließendes Urteil über die Erfolge dieses Serums läßt sich bisher nicht fällen, da es noch nicht in größerem Umfange angewendet ward.

Serumtherapie.

Schweineseuchesera, welche gegenüber den jeweiligen Erregern einer bestimmten Epizootie schützend wirken, weisen auch Heileffekte auf, wenn die Krankheit noch nicht allzuweit vorgeschritten ist.

Mischinfektionen mit Schweinepest.

Wir hatten bereits erwähnt, daß Schweineseuche und Schweinepest sehr häufig als Mischinfektion vorkommt. Meist ist in diesen Fällen wohl die Schweineseuche das Primäre. Sie raubt dem Organismus die natürliche Widerstandsfähigkeit und ermöglicht so dem Bacillus suipestifer das Eindringen. Die früher vielfach vertretene Ansicht, daß Schweinepest und Schweineseuche nur verschiedene Formen desselben Krankheitsprozesses seien, war gerade auf dem häufigen Vorkommen dieser Mischinfektionen basiert worden. Auf Grund der Ergebnisse der bakteriologischen Forschung jedoch wissen wir heute, daß beide Infektionen ätiologisch durchaus voneinander zu trennen sind. Denn agglutinierendes Schweinepestserum beeinflußt Schweineseuchebakterien nicht stärker, als normales Serum. Infolgedessen mußten auch die Behauptungen einzelner Autoren, daß sie ein gegen Schweinepest wirksames Schweineseucheserum oder umgekehrt ein gegen Schweineseuche wirksames Schweinepestserum hergestellt hätten, von vornherein als wenig glaubwürdig gelten und erwiesen sich tatsächlich bei unkomplizierten Fällen der beiden Krankheiten auch als falsch. Man hat auch versucht, durch ein Immunserum, welches an Tieren durch Behandlung sowohl mit dem Schweineseuchebazillus wie auch mit dem Bacillus suipestifer gewonnen ward, die Mischinfektionen wirksam zu bekämpfen. Ob diese Bemühungen von Erfolg gekrönt sein werden, muß vorläufig dahingestellt bleiben, größere Erfahrungen aus der Praxis liegen bisher nicht vor. Möglicherweise könnte es die allgemeinhygienischen Maßnahmen, die zur Eindämmung der Schweineseuche und Schweinepest zu treffen sind, wirksam unterstützen.

---

41. VORLESUNG.

Schweinerotlauf.

Der Rotlauf ist eine bei Schweinen vorkommende Infektionskrankheit septikämischen Charakters, welche nach einer 3—5tägigen Inkubationszeit mit Fieber, Mattigkeit und Durchfall beginnt. Die Augenbindehaut ist meist stark geschwollen und mit schleimigem Sekret bedeckt. Charakteristisch ist ein sich in den ersten Krankheitstagen entwickelndes Exanthem, das hauptsächlich an den dünneren Hautstellen (Ohren, Bauch, Innenflächen der Schenkel) auftritt und aus einzelnen, mitunter konfluierenden roten Flecken besteht. Die Krankheit endet in einer großen Zahl der Fälle unter Zunahme der Schwäche, Lähmung der hinteren Gliedmaßen und starker Cyanose tödlich, sie kann aber auch in Heilung oder, was seltener vorkommt, in eine chronische Form übergehen. Bei besonders schwerem und schnellen Verlauf der Infektion kommt es mitunter nicht zur Ausbildung des Exanthems, weil die Tiere schon an dem ersten Krankheitstage verenden. Bei den leichtesten Fällen hat der Ausschlag ein mehr urticariaähnliches Aussehen, diese Krankheitsformen werden daher als Backsteinblattern (Urticaria febrilis) bezeichnet. Bei der Sektion der an Rotlauf gefallenen Tiere findet man seröse Ergüsse in den Körperhöhlen, Blutungen in Haut und Schleimhäuten, oft auch in den inneren Organen, Milz- und Drüsenschwellung, eitrig-schleimige Bronchitis usw. Die Hauptveränderungen bietet der Verdauungstraktus. Hier lassen sich fast stets stärkere Infiltrationen der Schleimhaut mit Follikelschwellung, in schwereren Fällen auch Geschwürsbildung nachweisen. Die an chronischem Rotlauf eingehenden Tiere bieten sehr oft das Krankheitsbild der schweren Endocarditis. Man findet hochgradige verruköse Wucherungen an den Klappen, die große Mengen der Krankheitserreger enthalten.

Krankheitsbild.

Der Erreger des Schweinerotlaufs ist ein von *Löffler* im Jahre 1885 entdecktes feines Stäbchen, das in seinem morphologischen Verhalten große Unterschiede aufweisen kann. In Präparaten aus dem Tierkörper erscheint der Rotlaufbazillus als äußerst dünnes, 1—1$^1/_2$ μ langes, meist gerades, seltener leicht gebogenes Stäbchen. In Ausstrichen aus Kulturen beobachtet man auch dickere und zu längeren Fäden ausgewachsene Formen. Der Rotlaufbazillus färbt sich leicht mit allen gebräuchlichen Anilinfarben, der *Gram*schen Färbung gegenüber verhält er sich positiv.

Der Rotlaufbazillus. Morphologie.

Kulturelles Verhalten. An Nährsubstrate stellt er keine hohen Anforderungen, er gedeiht schon bei Zimmertemperatur auf allen Nährböden neutraler oder alkalischer Reaktion, unter anaëroben Bedingungen ebensogut, wie bei aërober Züchtung. Das Wachstum ist allerdings nie ein sehr üppiges. Besonders charakteristische kulturelle Eigenschaften kommen dem Erreger des Rotlaufes nicht zu. Allenfalls bietet sein Verhalten auf Gelatine besondere Merkmale. Auf der Gelatineplatte entstehen sehr zarte schleierförmige Kolonieen, die bei Betrachtung mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops ein weißliches, fein granuliertes Zentrum und ein von diesem ausgehendes feines Fadenwerk aufweisen. Die Gelatine wird nicht verflüssigt, aber in geringem Grade erweicht, so daß die Kolonieen, wenn sie älter werden, leicht einsinken. In der Gelatinestichkultur entstehen im Stichkanal feine weiße Pünktchen, von denen strukturlos erscheinende feine wolkige Trübungen ausgehen.

Resistenz. Der Rotlaufbazillus ist gegen äußere Schädlichkeiten ziemlich resistent. Im Fleisch kranker Tiere wird er nach *Petris* Versuchen selbst durch $2^1/_2$stündiges Braten oder Schmoren nicht immer abgetötet. Siedehitze vernichtet die Bazillen allerdings schnell. In gesalzenem Fleisch wurden sie noch nach einem Monat, in geräuchertem Schinken noch nach einem Vierteljahr in infektionsfähigem Zustande nachgewiesen. In beerdigten Kadavern halten sie sich nach *Lösener* monatelang lebensfähig.

Tierpathogenität. Die Empfänglichkeit für Rotlauf ist bei den einzelnen Schweinerassen nicht die gleiche, die edleren Rassen werden häufiger und schwerer ergriffen, als die derben unedlen. Von den Laboratoriumstieren gehen Mäuse, Tauben und Kaninchen nach experimenteller Infektion stets unter dem Bilde der Septikämie zugrunde. Hunde, Katzen, Meerschweinchen, Hühner, Gänse und Enten, Pferde und Esel, Kühe und Schafe sind unempfänglich.

Im kranken Tier finden sich die Rotlaufbazillen in allen Organen in größerer oder geringerer Menge. Ausgeschieden werden sie vorwiegend durch den Kot und Harn.

Die Infektion kommt wohl meistens dadurch zustande, daß die Erreger in den Verdauungstraktus der Tiere gelangen und von dessen Schleimhäuten aus in den Körper vordringen. Ob auch die äußere Haut als Eintrittspforte der Bazillen in Betracht kommt, darüber gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Man kann häufig bei Epizootieen schon einige Tage vor Ausbruch des eigentlichen Rotlaufexanthems bei den Tieren entzündlich veränderte Hautstellen finden, welche offenbar im Anschluß an oberflächliche Abschürfungen oder Rißwunden entstanden sind. Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß diese Stellen die Invasionspforten für die Erreger bildeten.

Pathogenität für den Menschen. Beim Menschen kann der Rotlaufbazillus als Wundinfektionserreger eine Rolle spielen, wenn er auch bisher nur sehr selten gefunden wurde. Auch im Darmkanal des Menschen ist er nachgewiesen worden; eine besondere Pathogenität kommt ihm aber auch hier nicht zu. Ob der Erreger des Rotlaufs mit dem von *R. Koch* gefundenen Erreger der Mäuseseptikämie identisch ist, darüber sind die Forschungen noch nicht abgeschlossen. Es ist zwar nicht gelungen, mit dem Bac. murisepticus typischen Rotlauf beim Schweine zu erzeugen, aber diese Versuche sind nicht von entscheidender Bedeutung, weil die Virulenz auch solcher

Rotlaufkulturen, die frisch aus dem Tierkörper gezüchtet wurden, eine in hohem Grade schwankende ist und vielfach schon nach einmaliger Mäusepassage für Schweine völlig erlischt. Für die Identität der genannten Bakterien sprechen Versuche von *Lorenz*, dem es gelang, durch Vorbehandlung mit Mäuseseptikämiebazillen Kaninchen und Schweine gegen Rotlauf zu immunisieren.

Epidemiologie. Epidemiologisch von Bedeutung ist die Erfahrungstatsache, daß der Rotlaufbazillus auch im Darmkanal und auf den Tonsillen gesunder Schweine vorkommen kann. Ebenso wird er nicht selten im Boden und im Wasser gefunden, die durch Fäkalien verunreinigt werden. Wir müssen den Erreger des Rotlaufes daher als einen weit verbreiteten betrachten. Die Bedingungen, welche zur Entfaltung seiner pathogenen Eigenschaften gegeben sein müssen, kennen wir nicht genauer. Die auffallenden Virulenzunterschiede, welche Kulturen verschiedener Herkunft fast stets aufweisen, können allein zur Erklärung dafür nicht ausreichen, daß die Bazillen hier schwere Infektionen mit 50—80 % Mortalität, dort leichte Quaddelausschläge hervorrufen, dort sogar als harmlose Parasiten im Organismus vegetieren.

Prophylaxe. Die Prophylaxe des Rotlaufes hat zunächst darin zu bestehen, daß man infizierte Schweine aus den von der Seuche noch nicht ergriffenen Ständen nach Möglichkeit fernhält. Da aber der Rotlauf auch bei uns eine weit verbreitete Krankheit ist und ihr Erreger, wie wir sahen, auch außerhalb des tierischen Körpers gefunden wird, werden alle Maßnahmen allgemeinhygienischer Art nur unvollkommene sein können. Glücklicherweise besitzen wir wirksame Schutzimpfungsverfahren, durch deren Anwendung die enormen Verluste, die der Rotlauf zeit- und stellenweise der Land- und Volkswirtschaft zufügt, abgewendet werden können.

Schutzimpfung. Zunächst ist das von *Pasteur* angegebene Verfahren zu besprechen, bei welchem eine aktive Immunisierung der Tiere durch Einverleibung lebender Kulturen des Rotlaufbazillus bezweckt wird. *Pasteur* hatte gefunden, daß die Virulenz des Rotlauferregers dadurch dauernd abgeschwächt werden kann, daß derselbe mehrfach durch den Kaninchenkörper geschickt wird und daß sich andrerseits eine Virulenzerhöhung durch Taubenpassagen erzielen läßt. Er injizierte zunächst ein schwachvirulentes Vaccin, welches er durch Züchtung aus dem Kaninchenkörper gewann, und 10—12 Tage später das starkvirulente Tauben-Vaccin. Die geimpften Tiere erwiesen sich als immun. Dem *Pasteur*schen Impfverfahren kommt zweifellos eine bedeutende Wirksamkeit zu, das ist besonders in Ungarn durch sehr umfangreiche Schutzimpfungen bewiesen worden, bei denen die Mortalität der geimpften Tiere nur etwa 1% gegenüber 20% bei den ungeimpften Schweinen betrug. Wenn in Frankreich und Deutschland weniger günstige Erfahrungen erzielt wurden, so liegt dies nach Untersuchungen von *Voges* und *Schütz* daran, daß die im Durchschnitt feineren Rassen, die in den letztgenannten Ländern gezüchtet werden, auch für die schwachvirulente Kultur des Vaccin I viel empfänglicher sind, als die derben Landschweine Ungarns. Der Hauptnachteil der *Pasteur*schen Methode liegt darin, daß ein lebender Impfstoff zur Verwendung kommt und daß infolgedessen eine Verschleppung der Erreger stattfindet, die nicht immer unbedenklich ist.

Bei uns wird heute der aktiven Immunisierung nach *Pasteur* ein kombiniertes Immunisierungsverfahren vorgezogen, das namentlich von

Lorenz ausgebildet wurde. Dieser behandelt Pferde mit Rotlaufkulturen längere Zeit systematisch vor und gewinnt auf diese Weise ein hochwertiges Serum, mit welchem er zunächst bei den zu impfenden Schweinen eine passive Grundimmunität erzeugt. Etwa 5 Tage, nachdem den Tieren etwa 1 *ccm* des Serums pro 10 *kg* Gewicht subkutan injiziert wurde, oder auch gleichzeitig mit der Seruminjektion, aber an getrennter Körperstelle, wird denselben 0·25—1·0 *ccm* Aufschwemmung einer lebenden Kultur des Rotlaufbazillus eingespritzt. Der Impfschutz dauert etwa 6 Monate und kann durch spätere Kulturinjektionen beliebig verlängert werden. Die Resultate der *Lorenz*schen Methode sind ausgezeichnete. Nach einer großen Sammelstatistik, die *Joest* und *Helfers* über 217376 Impfungen aus den Jahren 1897—1899 geben, gingen 0·042% der Tiere infolge der Impfung und weiter 0·058% später trotz derselben an Rotlauf zugrunde. Auch dieses Verfahren arbeitet also mit lebender Kultur, es hat aber dem *Pasteur*schen gegenüber, abgesehen von den geringeren Impfverlusten, den Vorteil, daß es auch in Beständen angewendet werden kann, in denen bereits Rotlauf ausgebrochen ist. Durch die Seruminjektion wird eine Einverleibung fertiger Schutzstoffe bewirkt, die Immunität ist also sofort vorhanden, während sie bei ausschließlich aktiver Immunisierung erst nach etwa 1 Woche ausgebildet ist. Die Einverleibung hochwertigen Serums allein genügt nicht zur Erzielung einer längerdauernden Immunität, nach 2—3 Wochen ist sie bereits erloschen. Außer von *Lorenz* werden Rotlaufsera auch von anderen Seiten in den Handel gebracht, z. B. von den Höchster Farbwerken ein mit dem Namen „Susserin“ bezeichnetes Präparat. Multivalente Sera, d. h. solche, die durch Vorbehandlung der Tiere mit verschiedenen Rotlaufstämmen hergestellt werden, haben nicht die Bedeutung, die dem multivalenten Schweineseucheserum zukommt, weil die Erreger des Rotlaufs nicht so große Differenzen aufweisen, wie der Schweineseuchebazillus.

Serumtherapie.

Dem hochwertigen Rotlaufserum kommen auch nicht unbedeutende Heilwirkungen zu, es kann selbst bei vorgeschrittenen Krankheitsfällen, in genügenden Mengen angewendet, den Tod der Tiere verhindern.

Wertbemessung des Rotlaufserums.

Die Wertbestimmung dieser Sera geschieht nach *Marx* am zweckmäßigsten an grauen Mäusen, die 24 Stunden nach subkutaner Einverleibung der verschiedenen Serumdosen intraperitoneal mit virulenter Rotlaufkultur infiziert werden. Eine Parallelreihe von Mäusen, die mit einem Standardserum behandelt werden, zeigt die Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Präparate.

42. VORLESUNG.

Spirochätenkrankheiten.

Als Spirochätenkrankheiten oder Spirillosen bezeichnet man solche Infektionen, deren Erreger zur Klasse der Spirochäten gehören. Man hat beim Menschen und verschiedenen Tierarten Spirillosen nachgewiesen. Wir wissen, daß das Rückfallfieber des Menschen durch die Spirochaeta Obermeieri hervorgerufen wird. Bei Gänsen kommt eine Seuche vor, deren Erreger eine besondere Spirochätenart, die Spirochaeta anserina, ist; ebenso gibt es bei Hühnern eine durch die Spirochaeta gallinarum hervorgerufene Spirillose. Auch bei Rindern sind Spirochäten im Blute gefunden, nämlich die Spirochaeta Theileri. Neuerdings ist bei Lues in den spezifischen Veränderungen und im Blut konstant eine ganz feine, vielgewundene Spirochäte, die Spirochaeta pallida, nachgewiesen worden, für deren ätiologische Bedeutung für Syphilis vieles spricht. *Wesen der Spirillosen.*

Charakteristisch für eine Anzahl dieser menschen- oder tierpathogenen Spirochäten, von denen die meisten vorwiegend oder allein Blutparasiten sind, ist die Tatsache, daß sie durch bestimmte Insekten übertragen werden. So ist als Überträger der Hühnerspirillose eine Zeckenart Argas als Zwischenwirt nachgewiesen. Für das in Ostafrika vorkommende Rückfallfieber, das bezüglich seiner Pathologie und Ätiologie mit dem in anderen Ländern, auch in Europa, vorkommenden Rückfallfieber höchstwahrscheinlich identisch ist, hat *Koch* den Nachweis erbracht, daß eine besondere Zeckenart, der Ornithodorus moubata Murray, der Überträger ist. Auch die Rinderspirochäten gelangen durch den Biß von Zecken, in denen sie sich, wie *Koch* entdeckte, vermehren, aus den infizierten in gesunde Rinder. Für die Gänsespirochäten sollen Flöhe oder Läuse als Zwischenwirte zu betrachten sein. Nur bei den Syphilisspirochäten findet eine direkte Übertragung vom kranken auf den gesunden Menschen durch Einimpfung statt. *Insekten als Krankheitsüberträger.*

Außer den pathogenen Spirochäten gibt es saprophytische, welche z. B. in faulen Flüssigkeiten aller Art gefunden werden. Im menschlichen Körper werden in sich zersetzenden Massen, z. B. im Inhalt kariöser Zähne, in Tonsillarpfröpfen, in zerfallenen Karzinomen, in stagnierenden Sekreten und Exkreten, z. B. im Präputialsekret, konstant mehr oder minder zahlreiche Spirochäten gefunden. Aber auch im Speichel der normalen Mundhöhle und im Darmschleim kommen ziemlich konstant Spirochäten vor, denen eine pathologische Bedeutung nicht beigemessen werden kann. *Saprophytische Spirochäten.*

Eine gemeinsame Eigenschaft aller Spirochäten ist die Unfähigkeit, sich auf künstlichen Nährböden zu vermehren. Die pathogenen Spirochäten sind wie die meisten pathogenen Protozoen auf ein para- *Eigenschaften der Spirochäten.*

sitäres Dasein, sei es im Wirts- oder Zwischenwirtsorganismus, angewiesen. Es drängt sich infolgedessen die Frage auf, zu welcher Klasse von Mikroorganismen die Spirochäten gehören. Einige Forscher haben versucht, sie kurzerhand den Protozoen einzureihen, und zwar als den Trypanosomen sehr nahestehende Organismen. Es sprechen aber einige gewichtige Gründe dagegen, die Stellung der Spirochäten im System der einzelligen Lebewesen jetzt bereits zu fixieren. So zeigt sich bei Anwendung des Chromatinfärbungsverfahrens, daß eine differenzierte Darstellung des Chromatins und Plasmas bei den Spirochäten sich nicht erreichen läßt, während für die echten Protozoen eine ganz scharfe färberische Trennung dieser Zellbestandteile ganz charakteristisch ist. Gegen eine Verwandtschaft mit den Trypanosomen spricht vor allen Dingen der Umstand, daß es bis jetzt nicht gelungen ist, eine eigentliche undulierende Membran und Längsteilung, die bei den Trypanosomen nie vermißt werden, nachzuweisen. *Koch* zeigte, daß die Spirochäten der afrikanischen Rekurrens Querteilung besitzen. Ganz neuerdings hat *Borrel* bei den Gänsespirochäten und *Zettnow* bei den Spirochäten der afrikanischen Rekurrens Geißeln nachgewiesen. Es handelt sich um endständige Büschelgeißeln.

Auf Grund dieser Tatsachen und Erwägungen läßt sich über die Spirochäten und ihre Stellung im System der Mikroorganismen sagen: sie sind Mikroorganismen, welche eine besondere Gruppe oder Art von Kleinlebewesen darstellen, eben die Species spirochaeta, der wir bis auf weiteres eine Mittelstellung zwischen Protozoen und Bakterien zuweisen müssen.

Wir gehen nun zur Beschreibung der einzelnen Spirillosen über. Wenn hier das Wort „Spirillosen“ als Synonym für „Spirochätenkrankheiten“ gebraucht wird, so darf diese allgemein übliche Bezeichnung nicht etwa zu der Annahme berechtigen, daß die Erreger dieser Infektionen zu den als Bakteriengattung bekannten Spirillen (s. S. 15) in Beziehung stünden. Die letztgenannten Mikroorganismen haben mit den Spirochäten nichts zu tun.

1. Rückfallfieber (Febris recurrens).

Geschichtliches.

Das Rückfallfieber war eine in Europa seit langem heimische Krankheit, welche noch bis in die siebziger Jahre des vorigen Jahrhunderts auch in Deutschland weit verbreitet war. Seit dieser Zeit ist es dauernd im Rückgang, kommt aber im europäischen Rußland, sowie in Asien und Afrika noch in ziemlicher Verbreitung vor. 1868 entdeckte *Obermeier* im Rekurrensblute feinste, Eigenbewegung zeigende Fäden und veröffentlichte im Jahre 1873 diese wichtige Entdeckung. Der junge Forscher starb leider in demselben Jahre an Cholera, nachdem er noch eine ganze Anzahl wertvoller wissenschaftlicher Beobachtungen über das Rückfallfieber veröffentlicht hatte. 1878 gelang es *Carter* und *Koch,* durch Verimpfung von Blut rekurrenskranker Menschen Affen mit Rekurrens zu infizieren. Die Erforschung der Krankheit erfuhr wesentliche Fortschritte durch die wichtigen Studien von *Gabritschewski* und *Metschnikoff* über die Immunität und Serumtherapie des Rückfallfiebers. 1905 gelang *Koch* der Nachweis, daß die Spirochäte des afrikanischen Rückfallfiebers in der Zeckenart Ornithodorus moubata Murray sich vermehrt und durch den Biß dieser Tiere auf den gesunden Menschen übertragen wird. Die

afrikanische Rekurrens zeigt, klinisch betrachtet, einige Unterschiede gegenüber der europäischen. Diese sind aber immerhin so geringfügig, daß man nicht eine besondere Krankheit, sondern nur eine Varietät anzunehmen hat.

Verlauf der Krankheit.

Das Rückfallfieber ist eine Infektionskrankheit, welche in Anfällen auftritt, die plötzlich einsetzen. Meist ohne Prodrome kommt es zu einem heftigen Schüttelfrost, an den sich ein mehrtägiges Fieber mit geringen Remissionen und Intermissionen anschließt. Unter starkem Schweißausbruch endigt das Fieber mit kritischem Abfall, wobei die Temperatur bis unter die Norm sinkt. Häufig findet sich vorher ein starker Anstieg der Temperatur, oft bis 41° C, die sogenannte Perturbatio critica. Die Inkubationszeit wird im Durchschnitt auf 7 Tage angegeben. Vielfach erfolgt der Tod beim ersten Anfall, und zwar fast stets während der Krisis, die auch in den glücklich verlaufenden Fällen mit außerordentlich bedrohlichen Allgemeinerscheinungen einhergeht. Es kommt zu starkem Kräfteverfall, Aussetzen und Verlangsamung des Pulses, Cyanose und Kollapserscheinungen. Nach jedem Anfall stellt sich eine fieberfreie Zeit ein.

Fig. 86.




Ornithodorus moubata Murray, von unten und von oben gesehen.

Je öfter sich die Anfälle wiederholen, desto kürzer wird die Fieberdauer, desto länger die fieberfreie Zeit. Daß Menschen, welche zum erstenmal von der Krankheit ergriffen werden, mit einem Anfall davonkommen, ist sehr selten. Fast konstant ist Milzschwellung vorhanden, welche in der fieberfreien Zeit etwas zurückgeht, um während des neuen Anfalls wieder zuzunehmen. Ikterus fehlt fast nie, erreicht jedoch für gewöhnlich keinen hohen Grad.

Obduktionsbefund.

Was die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei den an Rekurrens Verstorbenen betrifft, so ist das konstanteste und fast ausschließliche Kennzeichen die starke Milzschwellung. Die *Malpighi*schen Körperchen sind stark vergrößert, und zwar durch eine Infiltration mit weißen Blutkörperchen, wie sich auf Schnitten nachwiesen läßt. Daneben werden Infarkte an den Venen beobachtet, die nicht auf embolischem Wege, sondern durch Gerinnung entstanden sind. Die Leber pflegt etwas vergrößert zu sein und enthält häufig kleine nekrotische Herde. Recht charakteristisch sind Erweichungsherde im Knochenmark. An den übrigen Organen fehlen bei Rekurrens, die ja in erster Linie

eine Blutkrankheit ist, alle gröberen, ja selbst feinere pathologisch-anatomische Veränderungen.

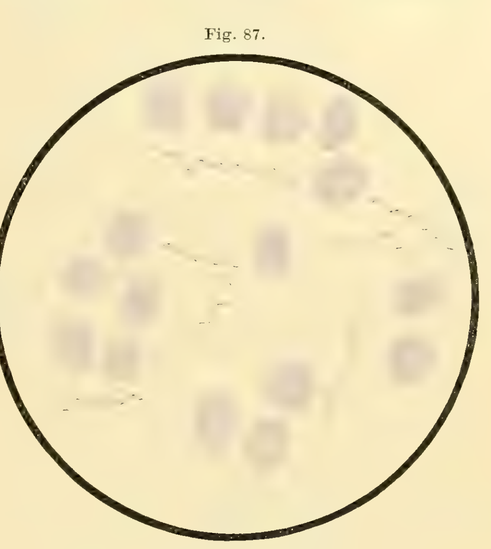
Diagnose. Entnimmt man dem Rekurrenskranken ein Tröpfchen Blut und untersucht es, mit etwas physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, im hängenden Tropfen mittelst der Ölimmersion, so sieht man die Spirochäten in der Regel in lebhafter Bewegung. Zuweilen besitzen die Spirochäten nur geringe Beweglichkeit, meistens aber erfolgen die Drehungen und Windungen so rasch, daß es kaum gelingt, die feinen Gebilde, die fast dasselbe Lichtbrechungsvermögen wie die umgebende Flüssigkeit haben, zu erkennen. Man kann ihr Vorhandensein anfangs fast nur daran erkennen, daß die Blutkörperchen von ihnen weggedrängt oder zur Seite geschleudert werden. Erst wenn nach einiger Zeit die Bewegungen anfangen langsamer zu werden, kann man sie etwas näher studieren. Es lassen sich drei Arten der Bewegungen erkennen: die Vorwärts- und Rückwärtsbewegung der ganzen Spirale, zweitens eine Drehung um die Längsachse, entsprechend den Drehungen einer Schraube, und drittens seitliche Verbiegungen, welche um eine in der Mitte zu denkende Achse stattfinden. Im gefärbten Präparate stellen sich die Spirochäten als feine, 1 μ breite, geschlängelte Fäden von 10—20—30 μ Länge dar, welche eine Anzahl Windungen aufweisen. Die am Deckglas scheinbar in einer Ebene befindlichen Windungen sind natürlich in Wirklichkeit in verschiedenen Ebenen liegend zu denken, da wir es mit einer echten Spirale zu tun haben. In manchen Exemplaren finden sich dunkler und heller gefärbte Partieen miteinander abwechselnd. An einzelnen Spirochäten, besonders an den langen Exemplaren sind häufig Lücken zu sehen. Die Färbung gelingt mit den meisten Farbstoffen; besonders empfehlenswert ist nach vorheriger Fixierung der Präparate mittelst Alkohol und Äther die Färbung nach *Giemsa*. Auch das folgende, von *Günther* angegebene Verfahren gibt gute Resultate. Die Deckglaspräparate werden bei 75° eine Stunde fixiert und dann 10 Sekunden in 5%ige Essigsäure gelegt. Nachdem die letztere durch Waschen und dadurch, daß man die Deckgläschen über Ammoniak hin- und herbewegt, entfernt ist, wird die Färbung mit Gentianaviolett oder Dahlia ausgeführt. Auch durch einfaches Wässern der fixierten Ausstrichpräparate kann die färbbare Substanz aus den roten Blutzellen ausgelaugt und so eine deutliche Färbung der Spirochäten erzielt werden. Nach *Gram* lassen sich die Rekurrenserreger nicht färben. In Schnitten ist die Darstellung außerordentlich schwierig, jedoch lassen sich nach dem *Löffler*schen Universalfärbeverfahren leidliche Bilder erzielen.

Beim rekurrenskranken Menschen werden die Spirochäten nie vermißt, während sie bei anderen Krankheiten bekanntlich nicht gefunden werden. Sie sind während der Krankheit in wechselnder Menge vorhanden, meist aber nicht sehr zahlreich. Die Schwankungen in der Zahl unterliegen bei einem und demselben Individuum während des Verlaufes des Fiebers keinen Gesetzmäßigkeiten.

Sehr wichtig ist die Tatsache, daß kurz vor der Krisis, meist zur Zeit des Schweißausbruches und während des kritischen Abfalls selbst, die Spirochäten aus dem zirkulierendem Blute verschwinden. Man sieht sie zum Teil, wenn man Blutstropfen untersucht, im Zustande des Zerfalls. Offenbar werden bei dem Zugrundegehen die so verderblichen Giftstoffe frei. Bei tödlichen Fällen kann es gegen Ende der Krisis,

wenn die Agone einsetzt und die Zirkulation schon vollkommen darniederliegt, wieder zu einer Vermehrung der Spirochäten in den Kapillaren kommen. Ist die Krisis glücklich überstanden, so verschwinden sie nicht vollkommen wieder aus dem zirkulierenden Blute, sondern sind, wenn zahlreiche Präparate durchmustert werden, auch in dem fieberfreien Intervall vereinzelt nachzuweisen. Mit dem Beginn des nächsten Anfalles treten sie wieder zahlreicher auf. In die Se- und Exkrete des Körpers gehen die Rekurrenserreger nicht über, dagegen sind sie verschiedentlich im Blute von Föten, welche von rekurrenskranken Müttern geboren wurden, nachgewiesen worden. Sie gehen auf die Frucht auf plazentarem Wege über. Diese Tatsache bietet also ein Analogon zu dem Übertritt von Syphilisspirochäten von der Mutter auf die Frucht. Nach dem Tode des kranken Wirtes gehen die Spirochäten bald im Blute und in den Organen zugrunde, doch findet man sie häufig kurz nach dem Tode noch in größerer Menge und in Knäueln zusammengefilzt in den kleinen Blutgefäßen zusammenliegend vor. Auch außerhalb des menschlichen Körpers erfolgt selbst bei vorsichtiger Konservierung ein ziemlich rasches Absterben dieser labilen Gebilde.

Fig. 87.



Rekurrens-Spirochäte im menschlichen Blut.

Verhalten der Spirochäten im extravaskulären Blut.

Im Blut, welches man unter aseptischen Kautelen entnimmt und bei verschiedenen Temperaturen konserviert, gehen die Rekurrenserreger nach den Untersuchungen von *Heidenreich* in wechselnden Zeiträumen, wie sie auf der folgenden Tabelle zusammengestellt sind, zugrunde.

Bei Zimmertemperaturen	15·5—22·0°	leben die Spirochäten	$2^1/_2$—14 Tage
„ normalen Körpertemperaturen .	37·0—38·0°	„ „ „	15—21 Stunden
„ Fiebertemperaturen	39·5—41·7°	„ „ „	4—$12^3/_4$ „
„ hyperpyretischen Temperaturen	42·5—46·0°	„ „ „	$1^3/_4$—$3^1/_2$ „
„ Temperaturen um 0° herum	+ 7·5— — 6·0°	„ „ „	9 Stunden bis 3 Tage
„ Frosttemperaturen	— 10·5— — 18·0°	„ „ „	8 Stunden

Man erkennt das Absterben zunächst daran, daß die Beweglichkeit der Spirochäten aufhört. Es bilden sich Agglomerationsfiguren, dichte Knäuel von Spirochäten, und mit dem Auge kann man verfolgen, wie die einzelnen Individuen rasch zerfallen und spurlos in der umgebenden Blutflüssigkeit aufgelöst werden. Setzt man einem spirochätenhaltigen Bluttropfen Säuren oder Alkalien zu, so folgt ein fast momentanes Absterben dieser Mikroorganismen. Auch Chloroform und Alkohol und ebenso gewisse Medikamente wirken sehr rasch zerstörend. Chinin, Salicyl, Kreosot, Arsen, Jodkali führen zwar in vitro ein rasches Zugrundegehen der Spirochäten herbei, haben aber keinen Einfluß auf die Entwicklung und den Verlauf der Spirillose beim Menschen.

Tierpathogenität. Von den verschiedenen Tierarten sind am empfänglichsten für die Infektion mit der Spirochaeta Obermeieri die Affen, und zwar besonders diejenigen aus der Familie der Schmalnasen: Semnopithecus (Schlankaffen), Cercopithecus (Meerkatzen), Macacus (Makaken) und Cynopithecus (Hundsköpfe). Die Infektion gelingt sowohl durch subkutane Verimpfung von Blut wie auch durch infizierte Zecken (Ornithodorus). Die Parasiten treten in reichlicher Menge im Blut auf und führen eine schwere, meist tödliche Erkrankung herbei. Auch auf Meerschweinchen, Ratten und Mäuse lassen sich die Spirochäten übertragen. Es kommt zu einer Vermehrung derselben im Blut, allerdings ohne daß schwere Krankheitssymptome auftreten. Das Blut bleibt wochenlang infektiös.

Übertragung durch Insekten. *Koch* und *Dutton* haben den Nachweis erbracht, daß die afrikanische Rekurrens durch den Stich einer Zecke übertragen wird. Es ist höchstwahrscheinlich, daß die in Europa und in anderen Ländern vorkommende Rekurrenskrankheit mit der afrikanischen identisch ist oder zum mindesten durch Zecken derselben Art übertragen wird. Manche Tatsachen sprechen indessen dafür, daß auch andere Insekten, wie Wanzen, Flöhe und Läuse, bei der Verbreitung der Spirochaeta Obermeieri vom kranken auf den gesunden Menschen in Frage kommen. Durch systematische Untersuchungen dieser Parasiten in Häusern, in denen sie Gelegenheit hatten, sich an Rekurrenskranken zu infizieren, muß diese Frage noch weiter geklärt werden.

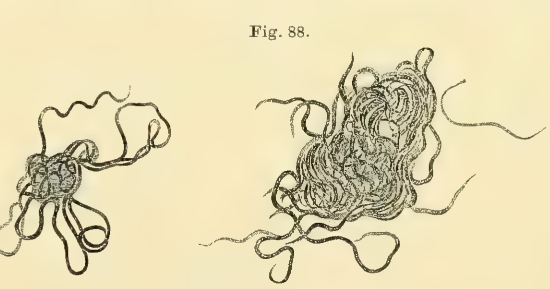
Der Ornithodorus moubata Murray (Fig. 86) ist eine langlebige Zeckenart, welche sich bei Tage unter dem Boden der Hütten und Wohnungen, unter Matten usw. versteckt hält. Nur nachts kommt sie zu den Menschen, um sich voll Blut zu saugen. In Ostafrika sind die Zecken über die ganze Kolonie verbreitet und finden sich auch regelmäßig am Boden der Schutzdächer, unter welchen die Karawanen nachts rasten. Sie können nur an trockenen Orten leben, nicht dagegen an Stellen, welche vom Regen getroffen werden oder feucht sind. Mit dem gesogenen Blut kommen die Spirochäten zunächst in den Magen der Zecken, aus dem sie nach einigen Tagen verschwinden, um sich an der Oberfläche des Ovariums anzusammeln. Präpariert man den Eierstock der Zecke und stellt aus ihm durch Zerquetschen ein Deckglaspräparat her, so kann man nach geeigneter Fixierung und Färbung mit der *Giemsa*schen Lösung die Spirochäten in großen Mengen nachweisen, oft in dichten Knäueln. Es kann demnach kein Zweifel darüber bestehen, daß eine Vermehrung der Spirochäten in der Zecke stattgefunden haben muß.

Besonders wichtig ist, daß die Spirochäten auf die Eier übergehen. Sie lassen sich allerdings nicht im Inhalte aller gelegten Eier nachweisen, sondern es sind, wie *Koch* fand, immer nur einzelne Gelege und auch in diesen nur wieder einzelne Eier, welche mit Spirochäten infiziert sind. In den Eiern vermehren sie sich und können große Haufen bilden. Es ist bis jetzt noch nicht gelungen, irgendwelche Veränderungen aufzufinden, die auf einen ähnlichen Entwicklungskreislauf der Spirochäten schließen lassen könnten, wie wir ihn bei verschiedenen Protozoen, z. B. den Malariaparasiten und bei Proteosoma, Trypanosoma etc. kennen. Schlüpfen aus den Eiern junge Zecken aus, so kann man mittelst dieser die Rekurrens auf Affen übertragen. *Koch* konnte in Ostafrika in fast allen Orten an der Karawanenstraße von Dar es Salam bis über Kilossa hinaus und auch auf anderen Strecken infizierte Zecken, die zum Teil

15, ja 50% der untersuchten ausmachten, nachweisen. *Koch* schreibt: „Gewisse Beobachtungen sprechen dafür, daß die Rekurrens in Deutsch-Ostafrika in weiter Verbreitung seit jeher endemisch herrscht, daß die Eingeborenen die Krankheit in der Regel in der Jugend überstehen und infolgedessen mehr oder weniger immun werden, so daß sie gar nicht mehr oder mit einigen leichten Anfällen erkranken. Der Europäer kann sich gegen die Infektion am einfachsten dadurch schützen, daß er sein Zelt an solchen Stellen aufschlägt, wo niemand vor ihm gelagert hat."

Immunität. Natürliche Immunität gegen Rekurrens besitzen, wie sich experimentell feststellen läßt, die meisten Tierarten mit Ausnahme der Affen. Worauf diese natürliche Immunität der Tiere beruht, konnte bisher nicht festgestellt werden. Bei den empfänglichen Affenarten und beim Menschen kann eine Immunität gegen die natürliche und künstliche Infektion durch Überstehen der Krankheit erworben werden. Beim Menschen genügt ein Anfall in der Regel nicht, sondern es pflegt erst nach 2 bis 3 oder mehr Anfällen sich die Unempfänglichkeit gegen Rezidive einzustellen. Menschen, die einmal Immunität erworben haben, erkranken, wenn sie später, selbst nach vielen Jahren, der Infektion ausgesetzt werden, entweder gar nicht oder, wie die Neger in Afrika, nur leicht. Beim Affen genügt häufig schon ein einziger, in Genesung übergehender Anfall zur Etablierung einer vollkommenen Immunität. Rezidive kommen allerdings auch bei dieser Tierart vor. Die Erfahrung, daß im Momente der Krisis die Spirochäten aus dem Blute verschwinden, gab Veranlassung, experimentell die Ursache dieses Phänomens vom Standpunkt der Immunität aus zu ergründen. Es stehen sich zwei Ansichten gegenüber. *Metschnikoff* behauptet, daß hauptsächlich die Phagozyten, und zwar in der Milz, die Spirochäten aufnehmen, verdauen und so die Befreiung des Blutes und des Organismus von diesen Mikroben herbeiführen. Die nicht durch Phagozytose in der Milz zerstörten Spirochäten bleiben dort liegen, fangen wieder an sich zu vermehren und führen nach einer fieber freien Zeit zur Auslösung eines neuen Anfalles. Demgegenüber behaupten *Pfeiffer* und *Gabritschewsky*, daß das Zugrundegehen der Spirochäten bei der Krisis auf der Bildung spezifischer Antigene beruht, welche die Spirochäten zur Abtötung bringen. Es wäre demnach dieser Vorgang ein Analogon der Bakterienauflösung im immunisierten Tierkörper und daher als Ausdruck der eingetretenen Immunisierung aufzufassen. Daß diese Erklärung wahrscheinlich das Wesentliche trifft, dafür sprechen die im Serum von Menschen und Tieren, welche eine Rekurrensinfektion überstanden haben, auftretenden spezifischen Stoffe.

Fig. 88.



Spirochäten in den Zecken (Ovarium).

Wirkungen des Immunserums. Wie sich im Versuch an Affen zeigen läßt, verleihen diese Antigene Schutzkraft. Spritzt man Affen Serum von Menschen oder Tieren ein,

die Rekurrens kürzlich überstanden haben, also immun sind, so sind sie gegen neue Infektionen mit virulentem Material geschützt. Auch in vitro läßt sich die Wirksamkeit des spezifischen Immunserums nachweisen. Mischt man spirochätenhaltiges Blut mit dem spezifischen Serum, so tritt, wenn die Mischung bei 37° C aufbewahrt wird, nach 1—6 Stunden eine Immobilisierung der Rekurrenserreger ein, während sie sich in der Kontrollprobe mit normalem Serum unter gleichen Verhältnissen oft tagelang, mindestens aber 24 Stunden beweglich zeigen. Zu solchen Versuchen lassen sich allerdings nur in vitro gut bewegliche Spirochäten verwenden. Man bezeichnet als den bakteriziden Koeffizienten des Serums die Zahl der Stunden, welche die Spirochäten im normalen Blut beweglich bleiben, dividiert durch die Zahl der Stunden, welche sie im Immunblute sich lebensfähig erhalten. Es ist sehr schwer, in vitro spezifische Agglutinationswirkungen des Immunserums zu erkennen, weil auch spontan und in normalem Serum die Agglomeration dieser Mikroben erfolgt. Auf Grund der spezifischen Wirkung des Spirochätenserums hat man versucht, das Immunserum auch therapeutisch zu verwenden. Zur Anwendung gekommen ist das Serum von Immunaffen sowie von Pferden, welche mit Spirochätenblut in steigenden Dosen längere Zeit vorbehandelt waren. Die beim Menschen mit dem Serum erzielten therapeutischen Erfolge sind allerdings bis jetzt noch keine sehr befriedigenden, wenngleich sich ein gewisser Einfluß auf die Rezidive bei den mit einer Anzahl Seruminjektionen Behandelten vielleicht nicht verkennen läßt.

2. Spirillose der Gänse.

Bei den Gänsen kommt eine seuchenhafte Krankheit vor, als deren Ursache 1890 von *Saccharoff* die Spirochaeta anserina entdeckt wurde. Die Seuche scheint in Rußland weit verbreitet zu sein, wird aber auch in anderen Ländern beobachtet. Sie ist z. B. in Tunis von *Ducloux* nachgewiesen worden. Die Krankheit beginnt mit Fieber, die Tiere werden sehr bald matt, zeigen Apathie und Somnolenz. Es treten schlaffe Lähmungen auf, daneben besteht Durchfall und Freßunlust, infolge deren die Gänse rasch abmagern. Es kommt Genesung vor, doch ist die Mortalität eine sehr große. Bei der Autopsie zeigt sich die Leber verfettet und die Milz stark vergrößert, zum Teil von Knötchen durchsetzt. Hatte die Krankheit einen mehr chronischen Verlauf gehabt, so findet sich eine Atrophie fast aller Organe. Die Erreger dieser Spirillose finden sich im Blut oft schon vor Beginn des Fiebers, d. h. also während des Prodromalstadiums. Sie nehmen rasch an Menge zu und können in sehr großen Mengen auftreten, wobei sie namentlich gegen Ende der Krankheit dichte Knäuel bilden. Die Spirochaeta anserina ist morphologisch, was Beweglichkeit, Färbung, Größenverhältnisse betrifft, von der Spirochaeta Obermeieri nicht zu unterscheiden und, wie diese, auf künstlichem Nährboden nicht zu züchten. Die Krankheit kann von Tier zu Tier durch Verimpfung übertragen werden. Die Inkubationszeit nach der experimentellen Infektion beträgt 12—36 Stunden. Auf welche Weise die natürliche Ansteckung stattfindet, ist noch nicht mit Sicherheit erwiesen, doch sind höchstwahrscheinlich Zecken oder eine besondere Wanzenart die Überträger dieser Seuche. Außer den Gänsen sind Enten

und junge Hühner bei experimenteller Infektion für diese Spirochäten empfänglich. Ältere Hühner erkranken nur leicht, Säugetiere sind immun. Die experimentelle Untersuchung über die Immunität bei Gänse-Spirillose hat ergeben, daß hier die gleichen Gesetze wie bei der febris recurrens gelten. Nach dem Überstehen eines Anfalls, der bei Gänsen selten von einem Rezidiv gefolgt ist, tritt eine langdauernde Immunität gegen die experimentelle und natürliche Infektion ein. Es lassen sich auch im Serum der immunisierten Gänse spezifische Antigene nachweisen, die sowohl im Tierkörper als Schutzstoffe wie auch im Reagensglase als Spirochäten schädigende Stoffe ihre Wirksamkeit entfalten. Das Immunserum wirkt außerdem agglutinierend, ein Umstand, mit dem *Gabritschewsky* die Entstehung der großen Häufchen während der Krise gedeutet hat. Es gilt aber auch hier bezüglich der Agglutination das gleiche, was über die Agglomeration der Rekurrensspirochäten gesagt ist.

3. Hühnerspirillose.

Die Hühnerspirillose ist eine seuchenhafte Krankheit der Hühner, die namentlich in Brasilien vorkommt. Die Spirochaeta gallinarum wurde von *Marchoux* und *Salimbeni* in Rio de Janeiro entdeckt. Die Symptome und pathologisch-anatomischen Veränderungen gleichen den bei der Gänsespirillose beschriebenen mit geringen Abweichungen, die wenig Bedeutung besitzen. Auch betreffs der Morphologie und Biologie der Spirochaeta gallinarum bestehen keine wesentlichen Unterschiede gegenüber der Spirochaeta anserina. Schon bald nach dem Ausbruch des Fiebers erscheinen die Spirochäten in großer Menge im Blut und bilden große Haufen. Man sieht, wie auch diese Spirochätenart sich durch Querteilung vermehrt. Dicht vor der Krisis verschwinden die Spirillen aus dem zirkulierenden Blut. Die Krankheit läßt sich von kranken auf gesunde Tiere durch subkutane und intravenöse Verimpfung von Blut übertragen. Die natürliche Ansteckung gesunder Tiere erfolgt durch den Biß einer Zeckenart, die zur Familie der Argas gehört. *Marchoux* und *Salimbeni* haben im Argas fünf Monate, nachdem sich diese Zecke mit spirochätenhaltigem Blute durch Saugen infiziert hatten, mikroskopisch die Spirochäten nachweisen können. Es ist wohl kein Zweifel, daß sich die Spirochaeta anserina ähnlich in der Zeckenart Argas vermehrt und auf die Eier übergeht, wie es *Koch* für die Spirochaeta Obermeieri und die Zeckenart Ornithodorus gezeigt hat, denn es gelingt, durch den Biß infizierter Argaszecken die Krankheit auf gesunde Hühner zu übertragen. Das Serum von Tieren, welche einen Anfall überstanden haben, besitzt präventive und kurative Eigenschaften in demselben Maße, wie es für das Rekurrensserum beschrieben wurde.

4. Spirillose der Rinder.

Diese Krankheit ist bis jetzt nur in Afrika beobachtet. Die Spirochäte der Rinder gleicht morphologisch den eben beschriebenen, ist jedoch länger und breiter. Sie wurde entdeckt von *Theiler,* welcher sie in Transvaal bei Rindern auffand, die an Texasfieber oder Trypanosomiasis erkrankt waren. Seitdem ist sie verschiedentlich bei dieser Tierart wiedergefunden worden und scheint auch fieberhafte Erkrankung

hervorzurufen. Es gelang *Koch,* in Zecken, die auf solchen an Spirillose erkrankten Rindern in Ost-Afrika gefunden wurden, die Spirochäten im Ovarium und in den Gelegen nachzuweisen.

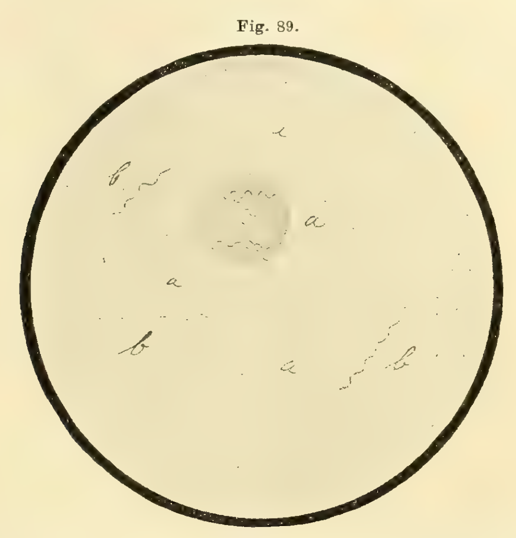
5. Syphilisspirochäte.

Geschichtliches. Nach dem Erreger der Syphilis ist von vielen Forschern schon seit langer Zeit eifrig gesucht worden. Es sind eine ganze Anzahl Befunde von Mikroorganismen mitgeteilt worden, welche die Ätiologie der Lues klären sollten, aber einer strengen Kritik haben diese Angaben nicht Stich gehalten. So konnten z. B. die säurefesten Stäbchen, welche *Lustgarten* in syphilitischen Produkten nachgewiesen hatte, bei Nachprüfungen als regelmäßige Befunde nicht anerkannt werden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß es sich hier um Smegmabazillen gehandelt hat. Die Angaben von *van Niessen*, welcher ziemlich große Bazillen als Erreger der Lues beschrieben hat, sind nicht ernst zu nehmen. Die neuerlichen Angaben von *Siegel* haben zur Klärung der Frage der Luesätiologie nichts beigetragen, denn die von ihm beschriebenen Gebilde sind teils Kunstprodukte, teils handelt es sich, wie *Hartmann* und *Mühlens* zeigten, um nicht spezifische Elemente, welche auch in normalen menschlichen und tierischen Geweben und Flüssigkeiten vorkommen. 1905 hat *Schaudinn* zuerst in nicht zerfallenen Primäraffekten eine außerordentlich zarte Spirochäte nachgewiesen, die er wegen ihrer schlechten Färbbarkeit „Spirochaeta pallida“ nannte. Wahrscheinlich hat *Bordet* diese Spirochäte zuerst gesehen, aber für etwas Zufälliges gehalten und nicht weiter verfolgt. In der kurzen Zeit seit Bekanntwerden der *Schaudinn*schen Entdeckung sind bereits zahlreiche Fälle von Syphilis auf das Vorhandensein der Spirochäten geprüft worden. In den Primäraffekten und den Krankheitsprodukten der sekundären Periode dieser Infektionskrankheit ist der Nachweis der Spirochaeta fast konstant geglückt. Die Zahl der positiven Befunde ist eine so große, daß mit Rücksicht auf die ebenfalls sehr zahlreichen negativen Kontrolluntersuchungen bei Gesunden oder an anderen Krankheiten Leidenden die Spirochäte als der Erreger der Syphilis — man kann sagen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit — angesehen werden kann. Bei anderen Krankheiten, die zweifellos nichtsyphilitischen Ursprungs sind, wurden Spirochäten mit allen für die Spirochaeta pallida charakteristischen Merkmalen nie gefunden. In den Produkten der tertiären Syphilisperiode ist der Nachweis der Spirochäten bisher nur durch den Affenversuch geglückt. Da diese Produkte, namentlich die Gummata, als infektiös zu betrachten sind, so muß auch in ihnen der Nachweis der Spirochäten oder etwaiger Umwandlungsformen gelingen.

Morphologie. Untersucht man Gewebssaft aus nicht ulzerierten syphilitischen Primäraffekten im ungefärbten Zustande mittelst der Ölimmersion, so kann man bei genügender Übung die Spirochäten erkennen. Es ist allerdings nicht leicht, die außerordentlich feinen Spiralfäden zu sehen, denn sie haben fast dasselbe Lichtbrechungsvermögen wie die umgebende Flüssigkeit und weisen dabei eine außerordentlich lebhafte Beweglichkeit auf. Aber wenn das Auge erst darauf eingeübt ist, diese feinen Gebilde zu finden, so kann man bei richtiger Belichtung und Abblendung die Spirochäten in Form langer Spiralfäden mit tiefen Windungen,

deren Zahl zwischen 10 und 26 schwankt, sich durch das Gesichtsfeld bewegen sehen. Auch die zur Ruhe gekommenen Individuen lassen die tiefen Windungen nie vermissen. Das ist außerordentlich

Fig. 89.



Spirochäten aus einem nässenden breiten Kondylom. (Vergrößerung 1500fach.)
a) Spirochaeta pallida (bisher nur bei Syphilis gefunden) — *b)* Spirochaeta refringens.

Fig. 90.



Spirochaeta buccalis aus einem Zungengeschwür. (Vergrößerung 1500fach.)

charakeristisch, denn viele saprophytische Spirochäten nehmen im Zustande der Ruhe eine langgestreckte Gestalt an und zeigen nur bei der Bewegung Windungen, die aber nie so tief und zahlreich sind, wie bei der Spirochaeta pallida.

Zur Färbung eignen sich verschiedene Methoden. Nach Fixierung der Präparate in Alkohol und Äther kann man die Spirochäten mit verdünnter *Ziehl*scher Lösung, mit Gentianaviolett, Dahliaviolett, *Löffler*scher Methylenblaulösung oder mittelst des *Giemsa*schen Verfahrens darstellen. Die Färbung mit Gentianaviolett und die *Giemsa*sche Färbung führen im allgemeinen am sichersten und raschesten zum Ziel und geben die schärfsten Bilder. Bei der Färbung nach *Giemsa* erscheinen die Spirochäten als rötlich gefärbte Gebilde. Sie unterscheiden sich durch die schwere Färbbarkeit von fast allen anderen Spirochätenarten, welche die Farbe gut und kräftig anzunehmen pflegen, wie z. B. die Spirochaeta refringens, Spirochäten, die in Karzinomen gefunden sind, usw. Mit Hilfe des *Löffler*schen Geißelfärbungsverfahrens hat *Schaudinn* bei der Spirochaeta pallida an beiden Polen je eine Geißel nachgewiesen. Weil damals bei keiner der bisher bekannten Spirochätenarten Geißeln nachgewiesen worden waren, so wollte *Schaudinn* die Spirochaeta pallida unter dem Namen „Teponema“ von den echten Spirochäten als eine Unterart oder neue Species abgrenzen. Nachdem *Zettnow* und *Borrel* auch bei anderen Spirochätenarten ähnliche Geißeln nachgewiesen haben, ist eine derartige Trennung nicht mehr angebracht.

Vorkommen beim luetischen Menschen und Affen.

Wie bereits bemerkt, sind die Spirochäten bei allen primären und sekundären syphilitischen Prozessen mit Regelmäßigkeit gefunden worden. Bei der Schwierigkeit des Nachweises ist es sehr wohl möglich, daß in den wenigen negativen Fällen bei längerem Suchen auch dort die Spirochäten nachgewiesen worden wären. Sie sind gefunden worden in primären Bubonen und sekundär vergrößerten Drüsen, in Papeln, in Kondylomen, in Roseolen, in papulösen und makulösen Hautausschlägen und im Blut. Außerdem werden sie bei heridärer Lues im Blut, in der Leber, Milz uud in Pemphigusblasen, Nieren, Lungen und Drüsen gefunden. In Primäraffekten, namentlich wenn dieselben ulzeriert sind, werden sie häufig mit Bakterien und anderen Spirochäten gemischt gefunden. Diese als sekundäre Infektionserreger zu betrachtenden Mikroorganismen können bei vorgeschrittenem Zerfall der Sklerosen die Spirochäten ganz verdrängen. In den tieferen Schichten sind sie aber auch dann noch in ziemlich großer Menge nachweisbar, wie sich an Schnittpräparaten zeigen läßt. Namentlich die nässenden Papeln und breiten Kondylome, die ihrer hohen Infektiosität wegen besonders gefürchtet sind, enthalten in dem kleinzellig infiltrierten Gewebe ganz enorme Mengen der Spirochaeta pallida. Die Darstellung in Schnitten ist keine leichte. Am besten bewährt sich die folgende von *Golgi, Bertarelli* und *Levaditi* modifizierte Versilberungsmethode von *Ramón y Cajal.* Die möglichst klein geschnittenen Organstückchen werden zunächst 24 Stunden lang in 10%iger Formalinlösung fixiert und dann 24 Stunden in Aq. dest. gewässert. Darauf werden sie 3 Tage lang in 1%iger Argent. nitr.-Lösung bei 37° C aufbewahrt und nach mehrstündiger Wässerung in Aq. dest. für 24 Stunden in folgende Lösung verbracht: Acid. pyrogall. 4·0, Formalin 5·0, Aq. dest. ad 100·0. Nach abermaliger mehrstündiger Wässerung werden sie alsdann in Paraffin eingebettet und geschnitten.

Nicht nur beim syphylitischen Menschen, sondern auch beim mit Syphilis infizierten Affen ist die Spirochaeta pallida nachgewiesen worden. Es gelingt bekanntlich, durch Überimpfung von syphilitischen Krankheitsprodukten des Menschen bei verschiedenen Affenarten typische Sklerosen

zu erzielen. Auch Drüsenschwellungen und Sekundärerscheinungen in Form von Papeln, Flecken, nässenden Exanthemen, Kondylomen, Alopecia syphilitica können auftreten, doch kommen diese sekundären Effloreszenzen nur bei den anthropoiden Affen vor, während die anderen für Syphilis empfänglichen Affen wohl Sklerosen und Bubonen, aber keine Sekundärerscheinungen zeigen. Das Knochenmark und die Milz dieser wenig empfänglichen Affen ist aber für anthropoide infektiös. Es entwickelt sich z. B. bei Schimpansen durch Verimpfung solcher Milz eine typische Affenlues, bei der in den primären Produkten die Spirochaeta pallida gefunden wird. In zahlreichen Fällen sind sowohl im Primäraffekt wie in den Drüsen bei syphilitischen Affen die Spirochäten gefunden worden,

Fig. 91.



Schnitt durch den Herzmuskel eines an Lues hereditaria verstorbenen Kindes.

auch dann, wenn die Lues von Affe zu Affe in größeren Passagereihen überimpft ward.

Differential-diagnostische Merkmale der Spirochaeta pallida.

Für die frühzeitige Diagnose und für die Differentialdiagnose kann der Nachweis der Spirochaeta pallida außerordentlich wertvoll sein. Man wird allerdings trotz frühzeitigen Nachweises des Erregers nicht in der Lage sein, eine verdächtige Sklerose zu exzidieren, ehe es zu einer Allgemeininfektion gekommen ist, denn nach den Versuchen von *Neisser* war es bei Affen nur innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Impfung möglich, den Ausbruch der Syphilis durch Exzision der Impfstelle zu verhüten. Man hat bei diagnostischen Untersuchungen von verdächtigen Primäraffekten immer im Auge zu behalten, daß namentlich in zerfallenem Gewebe, aber auch in nichtsyphilitischen Neubildungen, z. B. in spitzen Kondylomen sowie bei Ulcus molle und in zerfallenden Karzinomen Spirochäten vorkommen, welche der Spirochaeta pallida mehr oder weniger ähnlich sind. Zur Unterscheidung dienen die Größe und Breite, die Färbbarkeit sowie die Zahl und Form der Windungen. Fast alle Spirochäten besitzen eine leichtere und intensivere Färbbarkeit und weniger zahl-

reiche, bzw. flachere Windungen. Differentialdiagnostisch wichtig ist die *Giemsa*sche Färbung, denn nur die Spirochaeta pallida sieht bei Benutzung derselben rötlich aus im Gegensatz zu den ihr ähnlichen, die bläulichen Farbenton annehmen. Einige dieser Unterschiede sind aus den Figuren 89 und 90 ersichtlich. Nur durch eingehende Beschäftigung mit diesen Gebilden kann die nötige Übung, die sich der Spezialist aneignen muß, um sie sicher aufzufinden, erworben werden.

Zusammenfassend läßt sich über die bisherigen Forschungen der Syphilisätiologie sagen, daß zwar noch manches an dem ätiologischen Gebäude auszubauen ist, daß es aber doch als höchstwahrscheinlich betrachtet werden kann, daß die Spirochaeta pallida der Erreger der Syphilis ist. Die Lues ist also eine chronisch verlaufende Spirillose.

6. Spirochätenfunde bei Framboesia.

Daß das Genus Spirochaeta auch noch weitere Bedeutung für die menschliche Pathologie besitzt, scheint aus Befunden hervorzugehen, die neuerdings von *Castellani* bei Framboesia erhoben worden sind. In den eigenartigen, mit einer zentralen Delle versehenen Bläschen, die multipel über die ganze Haut verteilt bei dieser exotischen Infektionskrankheit vorkommen, sind Spirochäten von der Form der Spirochaeta pallida anscheinend regelmäßig vorhanden. *Castellani* hat sie bei 14 von 19 Fällen gefunden, und zwar ohne andere Spirochäten oder überhaupt Mikroorganismen, solange die Blasen oder Pusteln noch frisch und nicht eröffnet waren. Die bei Framboesia vorkommenden Spirochäten sind morphologisch durch nichts von der Spirochaeta pallida zu unterscheiden. Da die Framboesia aber sicher eine von Syphilis verschiedene Krankheit ist, so haben wir also zwei morphologisch gleiche Spirochäten vor uns, die biologisch different sind. Das braucht nicht so sehr wunderzunehmen, denn ebenso besitzen ja z. B. auch die Spirochaeta gallinarum und Spirochaeta anserina trotz völliger morphologischer Identität verschiedene biologische Eigenschaften.

---

43. VORLESUNG.

Die wichtigsten morphologischen und biologischen Merkmale der Protozoen.

Wenn in folgendem eine kurze Besprechung der wichtigsten morphologischen und biologischen Eigenschaften der Protozoen gegeben wird, so kommt es hier darauf an, nur die für den Arzt wichtigsten Tatsachen mitzuteilen. Die folgende Darstellung lehnt sich in der Anordnung des Stoffes und bezüglich der Nomenklatur an die ausgezeichnete, mehr die Einzelheiten berücksichtigende Darstellung an, welche *Doflein* und *v. Prowazek* im „Handbuch der pathogenen Mikroorganismen" gegeben haben.

Es ist nicht immer leicht, eine scharfe Grenze zwischen den einzelligen tierischen Lebewesen, den Protozoen, und den Protophyten, den einzelligen Pflanzen, zu ziehen. Wenn man sich auch bei der Mehrzahl der Mikroorganismen bald darüber klar wird, ob man es mit einer tierischen oder pflanzlichen Zelle zu tun hat, so kann die Unterscheidung doch oft schwierig sein. Das gilt z. B. für die Schleimpilze oder Myxomyceten und die Cytrydiaceen. Auch bei den Spirochäten ist beispielsweise die Entscheidung, ob sie den Protozoen oder Bakterien näher stehen, noch nicht endgültig gefallen.

Vom Standpunkte des medizinischen Biologen trennen wir die Protozoen in räuberisch lebende (saprophytische) und parasitische. Die ersteren werden frei in der Natur gefunden, und zwar in Flüssigkeiten, Erdreich usw., und wir wissen von vielen dieser Arten, daß sie zwar von einzelligen Lebewesen sich ernähren, aber in oder auf den Zellen der Metazoen nicht leben können. Ein Beispiel dieser Art stellen die Strohamöben dar. Die parasitischen Protozoen dagegen sind auf den tierischen Wirtsorganismus angewiesen. Doch kommen Übergänge zwischen diesen Arten vor.

Protoplasma und Kern.

Wir unterscheiden an jedem Protozoon das Protoplasma und den Zellkern. Diese beiden wichtigen Bestandteile der Protozoenzelle weisen Struktur auf. Am Protoplasma läßt sich das Spongioplasma oder die Gerüstsubstanz von dem Hyaloplasma ohne weiteres oder durch geeignete Verfahren differenzieren. Die dem Kern anliegenden Teile des Protoplasmas pflegen von weicherer Konsistenz zu sein, während die nach der Außenseite der Zelle liegenden Protoplasmateile sich meist verdichten und eine mehr oder weniger zähe Schicht darstellen, das Ektoplasma, dessen Außenfläche häufig in Form einer Membran ganz differenziert zu erkennen ist. Innerhalb des Protoplasmas finden sich mancherlei für Protozoen charakteristische Gebilde. In vielen Protozoenzellen

findet sich eine fibrilläre Differenzierung der Protoplasmasubstanz, und zwar so, daß verdichtete Stellen in charakteristischer Anordnung mit weniger dichten abwechseln. Die Kerne der Protozoen sind recht verschieden gebaut im Gegensatz zu dem Kern der Metazoen, deren Struktur eine außerordentlich einheitliche ist. Wenn man geeignete Färbemittel anwendet, z. B. Karmin, Hämatoxylin, so kann man im Kern der Protozoen eine stark färbbare Substanz, das Chromatin, von der schwächer gefärbten Gerüstsubstanz des Kernes unterscheiden. Der innere Teil der Kerne pflegt im allgemeinen reicher an Chromatin zu sein, als die äußeren Schichten. Besonders wichtig ist die von *R. Hertwig* gefundene Tatsache, daß nicht nur im Kern selbst, sondern auch im Protoplasma unter Umständen eine Substanz auftreten kann, welche sich wie das Chromatin der Kerne färbt. Diese chromatischen Gebilde werden als „Chromidien" bezeichnet. Man hat gefunden, daß sie vor allem dann in Zellen auftreten, wenn die normalen Wechselbeziehungen von Nukleus und Protoplasma der Zelle eine Störung irgendwelcher Art erlitten haben oder wenn sich Befruchtungsvorgänge vollziehen.

Vakuolen. Ein sehr weit unter den Protozoen verbreitetes Merkmal sind die Vakuolen. Es handelt sich hier um kontraktile, mit wichtigen Funktionen ausgestattete Gebilde. Man kann unter dem Mikroskop beobachten, wie die Vakuolen nach und nach entstehen, indem sich in einem bestimmten Teile der Zelle, wahrscheinlich in einer präformierten Spalte oder in einem kleinen Hohlraum, Flüssigkeit ansammelt. Sobald die Vakuole eine bestimmte Größe erreicht hat, pflegt sie plötzlich zu verschwinden, offenbar dadurch, daß die angesammelte Flüssigkeit durch die Kontraktion der Vakuolenwand ausgepreßt wird. Diese Beobachtungen machen es höchstwahrscheinlich, daß die Vakuole ein Exkretionsorgan ist.

Bewegungsorgane. Außerordentlich wichtig für die Einteilung der Protozoen ist die Anordnung der Bewegungsorgane, auch Zellorgane oder Organellen genannt. In weiter Verbreitung findet im Protozoenreich die Bewegung durch Vermittlung von Pseudopodien statt. Man versteht unter Pseudopodien faden- oder kolbenförmige Fortsätze, die von den Protozoen aus dem Protoplasma heraus ausgeschickt werden. Mittelst dieser Fortsätze bewegen diese Mikroben in der Richtung der ausgestreckten Fortsätze den Zelleib vorwärts. Nachdem sie den erstrebten Ort erreicht haben, ziehen sie die Pseudopodien wieder ein. Am bekanntesten ist das Vorkommen der Pseudopodien bei den Amöben. Andere Protozoen bewegen sich mittelst einer oder mehrerer Geißeln. Es sind das außerordentlich dünne, peitschenförmige Gebilde, welche vom Kern oder Abschnürungen des Kerns, den sogenannten Geißelwurzeln oder Blepharoplasten, ausgehen. Man bezeichnet die Geißelwurzeln auch als Basalkörperchen und erklärt ihre Entstehung nach *Doflein* und *Prowazek* durch eine Verdichtung des Spongioplasmas. Wieder andere Protozoen benutzen zu ihrer Bewegung Zilien oder Wimperhärchen. Diese Gebilde sind meist sehr kurz, in großer Menge vorhanden und haben die größte Ähnlichkeit mit den Zilien der Zellen höherer Tiere. Vielfach sieht man die Zilien verschmolzen, wodurch dann eine Wimpermembran zustande kommt.

Fortpflanzung. Die Fortpflanzung geschieht bei allen Protozoen auf dem Wege der Zellteilung mit ihren verschiedenen Modifikationen (Quer-, Längsteilung, Knospung oder multiple Teilung). Die Produkte der multiplen Teilung werden als Sporen, besser als Sporozoiten bezeichnet. Die-

selben sind aber keineswegs mit den Bakteriensporen zu verwechseln, denn während es sich bei den letzteren um Dauerformen handelt, welche der Arterhaltung dienen, sind die Sporen der Protozoen als Zerfallsformen, wie sie bei Teilungsvorgängen vorkommen, aufzufassen. Bei den Befruchtungsvorgängen müssen wir die Kopulation und die Konjugation auseinanderhalten. Die Kopulation entspricht der Befruchtung der Zellen höherer Tiere. Es findet eine Verschmelzung der Zellen und vor allem der ganzen Zellkerne statt, und dadurch werden die neuen Teilungsvorgänge eingeleitet. Es kommt allerdings nicht immer bei den Protozoen als Folge der Kopulation zu einer vermehrten Tätigkeit, sondern unter Umständen zu einem Stillstande der vorhandenen Zellfunktion. Wenn sich gleichartige Individuen kopulieren, spricht man von Isogamie, bei Kopulation von männlichen und weiblichen Zellen von Anisogämie. Bei der Konjugation, die übrigens bei den pathogenen Protozoen bisher nicht beobachtet ist, findet eine Aneinanderlagerung der Zellen statt. Es entsteht zunächst eine Protoplasmabrücke und durch diese wandern Teile des Zellkernes wechselseitig über, um zu verschmelzen. Die Konjugation ist also eine gegenseitige Befruchtung durch partiellen Kernaustausch.

Generationswechsel.

Von besonderer Bedeutung für das Verständnis der Entwicklung der Protozoen ist der Generationswechsel, d. h. das abwechselnde Vorkommen von geschlechtlicher und ungeschlechtlicher Vermehrung bei ein und derselben Art. Daß äußere Bedingungen von erheblichem Einfluß auf den Generationswechsel sind, wird wohl nicht zum wenigsten mit durch das häufig beobachtete zeitliche Zusammenfallen des Generationswechsels mit dem Wirtswechsel bewiesen.

Lebensbedingungen.

Wenn wir die Lebensbedingungen der Protozoen kurz skizzieren, so gilt als Gesetz, daß sie ausnahmslos für die normalen Lebensvorgänge genügender Feuchtigkeit und bestimmter Temperaturen bedürfen. Viele Protozoen sind außerordentlich empfindlich gegen Schwankungen der Temperatur und entwickeln ihre volle Lebensenergie nur innerhalb ziemlich enger Temperaturgrenzen. Überhaupt sind die meisten Protozoen sehr empfindlich gegen äußere Einflüsse und büßen vielfach bei Veränderung der Lebensbedingungen rasch ihre Lebensfähigkeit ein. Die Atmung findet nicht nur in sauerstoffreichem Medium, also in der Luft, statt, sondern wir haben gerade so wie bei den Bakterien auch unter Sauerstoffabschluß, d. h. anaërob lebende Protozoen. Es gibt sowohl obligatorische wie fakultative Anaërobier. Die Ernährung findet teils durch Aufnahme von gelösten Stoffen in das Zellinnere auf dem Wege der Osmose statt, teils durch Aufnahme von korpuskulären Elementen. So werden z. B. Bakterien, Pflanzenteile usw. in das Innere der Protozoen aufgenommen. Es sind oft Öffnungen für die Einführung und Ausscheidung dieser Nährstoffe vorhanden; wir finden einen Zellmund und Zellafter, welche diesen Zwecken dienen. Die Zilien dienen vielfach nicht nur zur Fortbewegung, sondern auch zur Heranschaffung der Nährstoffe. Ganz wie bei den Bakterien werden auch bei den Protozoen Fermente und Sekretionsprodukte gebildet, mittelst deren sie die Nährstoffe assimilieren; ebenso werden auch Gifte produziert.

Einteilung der parasitischen Protozoen.

Bezüglich des Verhaltens zum Wirtsorganismus unterscheiden wir nach *Doflein* und *v. Prowazek* bei den parasitischen Protozoen drei Arten, die Kommensalen, Symbionten und die echten Parasiten. Unter

Kommensalen verstehen wir diejenigen Protozoen, welche sich von den Abfallstoffen oder den unbenutzten Nährstoffen des Wirts, z. B. in seinem Darmkanal oder in anderen Körperhöhlen, nähren. Sie haben von dem Wirtsorganismus Vorteil und fügen ihm keinen Schaden zu, sondern führen ein rein saprophytisches Dasein. Die Symbionten nähren sich vom Wirte und bieten ihm zugleich Vorteile dar. Die echten Parasiten leben von den Nährstoffen des Wirtsorganismus, und zwar auf dessen Kosten, indem sie ihn im allgemeinen oder bestimmte Teile seines Körpers oder seiner Zellen schädigen. Je nachdem diese drei Kategorien auf der Oberfläche des Wirtsorganismus oder innerhalb desselben leben, unterscheiden wir Ento- und Ektokommensalen, Ento- und Ektosymbionten und Ento- und Ektoparasiten. Die wichtigsten Vertreter dieser dritten Klasse sind die pathogenen Protozoen. Organparasiten nennt man solche, welche in den Hohlräumen der Organe, mag es sich auch nur um die mikroskopisch kleinen Lymphspalten handeln, leben. Die Gewebsparasiten finden sich im Gewebe selbst. Unter Zellparasiten versteht man solche, welche nur in Zellen vorkommen, und unter ihnen gibt es Parasiten, welche das Plasma, andere, welche den Kern bevorzugen. Viele Protozoen kommen nur in bestimmten Zellarten vor, während sich andere, wenn sie in einen Körper eingedrungen sind, unter Umständen in allen Geweben gleichmäßig vermehren. Manche Protozoen finden sich nur bei einer Tierspecies, während andere bei verschiedenen Arten vorkommen. Zu den ersteren gehören z. B. die Malariaparasiten, welche nur bei einer bestimmten Mückenspecies (Anopheles) und beim Menschen vorkommen. Umgekehrt wird ein und dieselbe Trypanosomenart beispielsweise bei den verschiedensten Tierarten gefunden.

Nicht alle Abteilungen der Protozoen liefern Vertreter für die drei obengenannten Kategorien der Kommensalen, Symbionten und der echten Parasiten. Dagegen gibt es keine Metazoenklasse, bei welcher nicht die eine oder die andere Protozoenart parasitär vorkäme.

Anpassungsvermögen der Protozoen. Bei ihrem Parasitismus lehnen sich die Protozoen, namentlich die echten Parasiten, die sich fast stets auch unter Erzeugung von pathologischen Veränderungen im Wirtsorganismus vermehren, in ihrer Form und in ihren Funktionen in weitgehender Weise an die Organe und Zellen des Wirtsorganismus an. Das ist für die Pathologie sehr wichtig. Eine dieser Anpassungserscheinungen ist das Phänomen der Enzystierung vieler Arten, welche eintritt, sobald sie in Gefahr geraten, unter dem Einfluß der Körpersäfte oder Körpersekrete, z. B. im Darm von Tieren, vernichtet zu werden. Die Enzystierung geht meist einher mit der Einleitung von Vermehrungsvorgängen im Zellinnern, denn es bilden sich in den Zysten Sporozoiten. Diese haben eine gewisse Ähnlichkeit mit den Bakteriensporen insofern, als sie auch widerstandsfähigere, der Arterhaltung dienende Dauerformen sind. Nach Auflösung der Zysten, wie sie z. B. im Darmkanal von geeigneten Tierarten stattfindet, werden die Sporozoiten frei und können nun den Entwicklungskreislauf von neuem beginnen.

Immunität. Pathogene Protozoen lösen vielfach im Organismus der Metazoen, die sie befallen haben, Immunitätsvorgänge aus. Es genügt bei einigen Protozoenarten nur eine ganz leichte Erkrankung, um eine Unempfänglichkeit gegen die natürliche und künstliche Infektion hervorzurufen, z. B. bei den Piroplasmosen. Bei anderen Protozoenkrankheiten wird

erst nach langem Bestehen der Infektion eine Immunität beobachtet. Ein Beispiel hierfür bietet die Immunisierung der Neger in endemischen Malariagegenden. Wir wissen durch die Untersuchungen von *Koch*, daß diese Unempfänglichkeit der Neger gegen die Malariainfektion durch eine chronische Infektion im Kindesalter zustande kommt. Die Protozoenimmunität ist im Gegensatz zur Bakterienimmunität eine viel labilere und viel weniger vollständige. Sie kann durch äußere schädigende Einflüsse, welche ein Individuum treffen, zeitweilig oder dauernd verloren gehen.

Bezüglich der künstlichen Immunisierung muß das Bestreben der Immunisatoren darauf hinausgehen, durch Entdeckung geeigneter Abschwächungsmethoden Vaccins herzustellen, um mit Hilfe der unschädlichen, weil wenig virulenten Infektionserreger gegen die vollvirulenten anzukämpfen. Bei den Trypanosomenkrankheiten ist dieser Weg bereits mit Erfolg beschritten worden und es ist anzunehmen, daß bei dessen methodischer Verfolgung noch vieles zu erreichen ist. Vielleicht gelingt es auch, das Serum spontan oder künstlich immunisierter Tiere für die Zwecke der Schutzimpfung und Therapie heranzuziehen. Bei einigen Trypanosomenkrankheiten sind bereits spezifische Schutzstoffe im Serum immuner Tiere nachgewiesen worden. Wenn wir erst über die Art, wie die Protozoen wirken, näher orientiert sind, wenn wir erkennen können, ob sie bzw., welche Giftstoffe sie abscheiden und wenn wir über die Gewinnung derselben etwas Näheres wissen, wird dieses Forschungsgebiet sicher nicht fruchtlos bleiben.

Protozoen und Cellularpathologie.

Zum Schlusse ist noch mit einigen Worten der Beziehungen der Protozoen zur Cellularpathologie zu gedenken. Ebenso wie durch die Bakterien können auch durch die einzelligen tierischen Lebewesen pathologische Prozesse an den Zellen eingeleitet worden. Es kommt zu atypischen Teilungsfiguren, zu pathologisch vermehrter Zelltätigkeit, zur Bildung von Riesenzellen und zur Nekrose der neugebildeten Zellen. Manche Forscher neigen nun dazu, die Zellveränderungen, wie sie in den echten Geschwulstbildungen beobachtet werden und als „Einschlüsse" ganz allgemein bezeichnet sind, für spezifische Produkte einer Protozoeninfektion oder gar für parasitäre Protozoen zu halten. Das ist aber wissenschaftlich nicht gerechtfertigt, denn es ist notwendig, um die Protozoennatur dieser fraglichen Zelleinschlüsse mit Sicherheit festzustellen, daß einerseits der Entwicklungskreislauf, mindestens aber die Zellnatur der Gebilde mit Sicherheit aufgedeckt wird. Andrerseits muß aber bewiesen werden, daß die in den Zellen der Geschwülste vorkommenden Körper nicht Degenerationserscheinungen, vielleicht entstanden unter dem Einfluß der noch unbekannten Erreger, sind. Die als Protozoen gedeuteten Einschlüsse bei Krebszellen, in den zelligen Wucherungen des Molluscum contagiosum sowie die Vaccinekörperchen in der Hornhaut der mit Pockenvirus infizierten Kaninchen sind wahrscheinlich nichts weiter als solche durch noch unbekannte Träger bedingte spezifische Degenerations- oder Ausfällungserscheinungen der Zellen.

System der Protozoen.

Von *Doflein* und *Prowazek* ist ein System der Protozoen aufgestellt worden, das sicher noch nicht ein endgültiges ist, weil die noch in der Entwicklung begriffene Forschung ständig neue Tatsachen zutage fördert oder eine andere Systematik verlangt. Für den jetzigen Stand der Wissenschaft aber ist das System, wie es von den genannten

Autoren aufgestellt ist, immerhin sehr brauchbar und zur raschen Orientierung geeignet.

Stamm: Protozoa.

I. Unterstamm: **Plasmodroma.**
- I. Klasse: **Rhizopoda.**
  - I. Ordnung: Amoebina.
  - II. „ Heliozoa.
  - III. „ Radiolaria.
  - IV. „ Foraminifera.
  - V. „ Mycetozoa.
- II. Klasse: **Mastigophora.**
  - I. Unterklasse: Flagellata.
    - I. Ordnung: Protomonadina.
    - II. „ Polymastigina.
    - III. „ Euglenoidina.
    - IV. „ Chromomonadina.
    - V. „ Phytomonadina.
  - II. Unterklasse: Dinoflagellata.
    - I. Ordnung: Adinida.
    - II. „ Dinifera.
  - III. Unterklasse Cystoflagellata.
    - Anhang: Trichonymphidae.
- III. Klasse: **Sporozoa.**
  - I. Unterklasse: Telosporidia.
    - I. Ordnung: Coccidiomorpha.
      - I. Unterordnung: Coccidia.
      - II. „ Haemosporidia.
    - II. Ordnung: Gregarinida.
      - I. Unterordnung: Eugregarinaria.
      - II. „ Amoebosporidia.
  - II. Unterklasse: Neosporidia.
    - I. Ordnung: Cnidosporidia.
      - I. Unterordnung: Myxosporidia.
      - II. „ Mikrosporidia.
    - II. Ordnung: Sarcosporidia.

II. Unterstamm: **Ciliophora.**
- I. Klasse: **Ciliata.**
  - I. Ordnung: Holotricha.
  - II. „ Heterotricha.
  - III. „ Oligotricha.
  - IV. „ Hypotricha.
  - V. „ Peritricha.
- II. Klasse: **Suctoria.**

In den folgenden vier Vorlesungen werden die für die menschliche bzw. tierische Pathologie wichtigsten pathogenen Protozoen besprochen werden: Dysenterieamöben, Trypanosomen, Malariaparasiten, Piroplasmen.

---

44. VORLESUNG.

Amöbendysenterie.

Geschichtliches.

Die Dysenterie ist bereits in den Schriften des Sanskrits sowie in den Werken der alten Ärzte vor und nach Christus erwähnt worden. Wenngleich es sich aus den Beschreibungen natürlich jetzt nicht mehr mit Sicherheit entscheiden läßt, ob es sich damals um die bazilläre oder die tropische Dysenterie gehandelt hat, so ist es doch höchstwahrscheinlich, daß in jenen weit zurückliegenden Zeiten Amöbendysenterie in denjenigen Ländern geherrscht hat, in denen auch heute noch die tropische, durch Amöben verursachte Ruhr vorkommt. Bei dieser Form der Ruhr hat man lange vergeblich nach den Erregern gesucht. Erst durch die Untersuchungen von *R. Koch* und *S. Kartulis,* welche die Ruhramöben in Schnitten nachwiesen, wurde die ätiologische Bedeutung dieser Protozoen für die Dysenterie bewiesen. Amöben waren zwar schon vorher von verschiedenen Forschern in dysenterischen Geschwüren aufgefunden und beispielsweise von *Loesch* beschrieben worden, aber die Beziehungen der aufgefundenen Mikroben zu dem Krankheitsprozeß waren nicht völlig geklärt. *Kartulis* untersuchte bei einer großen Anzahl von Ruhrkranken die Entleerungen und fand fast regelmäßig in mehr oder minder großen Mengen eine wohl charakterisierte Amöbe — die Ruhramöbe. Auch in Schnitten gelang ihm wiederholt der Nachweis der Protozoen in der Tiefe des Gewebes, ebenso in Leberabszessen.

Die ätiologische Bedeutung der Amöben für diese Infektionskrankheit wurde in der Folgezeit allerdings bestritten, so von *Grassi* und anderen italienischen Forschern, da sie häufig keine Protozoen in den Dejektionen des kranken Menschen oder den Darmgeschwüren bei der Ruhrleiche mikroskopisch oder in Schnitten nachweisen konnten und weil sie auch im Darme gesunder Menschen Amöben fanden, die damals von den bei Dysenterie gefundenen nicht unterschieden werden konnten. Wir wissen jetzt, daß diese negativen Befunde keineswegs gegen die pathogene Bedeutung der Ruhramöben sprechen, denn es ist ja durch die bakteriologischen Forschungen festgestellt, daß es außer der Amöbendysenterie noch eine zweite durch Bazillen bedingte Form der Ruhr gibt — die bazilläre oder epidemische Ruhr, über die bereits in der Vorlesung 17 das Nähere mitgeteilt ist.

Klinisches Bild.

Wenn wir zunächst das klinische Bild der Amöbenruhr kurz betrachten, so haben wir es mit einer anfangs fieberlos verlaufenden

Krankheit zu tun, die nach einer Inkubationszeit von 3—4 Tagen zunächst akut unter kolikartigen Schmerzen und mit ausgesprochenem Tenesmus einsetzt. Es stellen sich diarrhoische Entleerungen ein, welche in typischen Fällen ein himbeergeleeartiges Aussehen haben und vorwiegend aus Blut und Schleim bestehen. Das Allgemeinbefinden der Kranken ist zunächst wenig gestört. Wenn keine entsprechende Behandlung erfolgt, so macht der Krankheitsprozeß rasche Fortschritte. Die Stühle nehmen eine blutig fäkulente Beschaffenheit an und sind aashaft riechend, die Schleimhaut des Dickdarms wird in Fetzen abgestoßen. Der ganze Leib wird druckempfindlich und es stellt sich häufig Erbrechen ein. In diesem Stadium der Krankheit ist ein mäßiges Fieber nichts Seltenes. Viele akute Ruhrfälle kommen bei geeigneter Behandlung in ein bis zwei Wochen zur Genesung, bei einem großen Prozentsatz der Erkrankungen aber schließen sich an die akuten Formen die chronischen an. Die geschilderten Symptome bleiben dann in mehr oder minder starkem Maße bestehen. Der Ernährungszustand des Patienten nimmt rasch ab, so daß ein Zustand der Inanition und Erschöpfung entsteht, während dessen meist durch Herzschwäche oder Komplikationen der Tod erfolgt.

Komplikationen. Leberabszeß. Die gefährlichste und häufigste Komplikation ist der Leberabszeß. Die Dysenterieamöben werden von den Geschwüren der Schleimhaut auf dem Wege der Lymphbahnen in die Leber verschleppt und erzeugen dort nekrotische Herde. Es kommt zur Einschmelzung des Lebergewebes, so daß eine Abszeßhöhle entsteht. Die operative Entleerung des Eiters vermag nur selten den tödlichen Ausgang des Grundleidens zu verhüten. Auch in das Gehirn und die Lunge können die Amöben verschleppt werden und daselbst zur Entstehung von Abszessen führen. Als Nachkrankheit entwickelt sich häufig eine Peritonitis, die durch Perforation zustande kommt und in der Regel zum Tode führt. Eine häufige Komplikation der tropischen Dysenterie stellen ferner die Entzündungen der Gelenke und Sehnenscheiden dar. Eine Folge der schweren, durch die Darmerkrankung bedingten Ernährungsstörungen sind wahrscheinlich die nicht selten beobachtete Myelitis und Neuritis.

Obduktionsbefund. Bei der Obduktion zeigt sich, daß die tropische Ruhr vor allen Dingen eine Erkrankung der Dickdarmschleimhaut ist. Die Prädilektionsstellen für den Sitz der dysenterischen Veränderungen sind das Coecum und die Flexura sigmoidea. Ebensooft ist aber auch die ganze Darmschleimhaut krankhaft verändert. In den ersten Stadien des Krankheitsprozesses besteht eine hämorrhagisch-katarrhalische Entzündung mit Schwellung der Solitärfollikel. Je länger die Dysenterie besteht, desto stärker wird die Verdickung der Schleimhaut einerseits und desto tiefer sind die Geschwüre andrerseits. Die Ulcera zeigen alle Übergänge von leichtesten Erosionen bis zu tiefgehenden und ausgebreiteten Substanzverlusten von serpiginösem Charakter. Ihre Ränder sind unterminiert. Neben der Gewebseinschmelzung, hervorgerufen durch die Ansiedlung der Amöben, sind Infiltration, fibrinöse Exsudation und Hämorrhagieen der Schleimhaut für die Tropenruhr ziemlich charakteristisch. Wenn der Krankheitsprozeß chronisch geworden ist, so pflegt auch eine Hypotrophie der Muscularis mucosae vorhanden zu sein, sowie Verwachsung der Serosa mit benachbarten Organen. Die Abszesse in der Leber bleiben entweder vereinzelt oder treten multipel auf und stehen dann häufig miteinander in Verbindung.

Die Erreger der tropischen Ruhr gehören zu den Amöben, d. h. zu den Protozoen aus der Klasse der Rhizopoden. Der Name „Amöbe" stammt von der Eigenschaft dieser einzelligen Mikroben, ihre Gestalt zu verändern. Zwecks Fortbewegung und zur Herbeischaffung von Nährmaterial strecken sie bekanntlich gröbere und feinere Fortsätze, sogenannte Pseudopodien aus. Es gibt saprophytische, in Wasser, faulenden Flüssigkeiten usw. vorkommende und parasitäre Amöben. Zu den letzteren gehören die pathogenen. Die Leibessubstanz der Amöben besteht aus *Ätiologie.*

Fig. 92.



Ruhramöben in den Drüsenschläuchen der Darmwand. (Nach *Kartulis.*)

einem Kern und dem Plasma, letzteres wiederum aus einer inneren dunkleren Schicht, dem Entoplasma, und einer äußeren helleren Schicht, dem Ektoplasma. Das Entoplasma ist gekörnt, enthält den Kern mit Kernkörperchen, das Ektoplasma ist homogen und glasartig. Pulsierende Vakuolen sind in vielen Amöbenarten vorhanden.

Die Dysenterieamöbe, von *Schaudinn* Amoeba histolytica genannt, hat im Ruhezustande eine runde Gestalt. Ihr Durchmesser beträgt 20—30 μ, derjenige des Kernes 5—6 μ. Das Entoplasma ist fein- *Die Ruhramöbe.*

körnig und enthält meist die aufgenommenen Nahrungsstoffe, zu denen Bakterien, Blutzellen und feine Pflanzenfasern gehören. Eigentliche Vakuolen, mit Pulsation ausgestattet, fehlen, jedoch sind eigenartige, rundliche Gebilde in den Amöben zu sehen, die von manchen Autoren für Vakuolen gehalten werden. Die Beweglichkeit der Entamoeba histolytica ist eine sehr lebhafte. Im hängenden Tropfen, der bei Blutwärme gehalten wird, läßt sich leicht verfolgen, wie die Gestaltsveränderungen in rascher Folge vor sich gehen. Innerhalb einer Minute durchqueren diese Protozoen, indem sie dahinzufließen scheinen, das Gesichtsfeld. In Fig. 94 ist versucht worden, in Anlehnung an eine Zeichnung von *Jürgens,* die durch die Pseudopodienbildung bedingten Gestaltsveränderungen, die in wenigen Sekunden erfolgten, festzuhalten. Sobald die Amöbe abzusterben beginnt, nimmt sie eine rundliche Gestalt an.

Amöben, welche der Dysenterieamöbe ähnlich sind.

Die Dysenterieamöben können verwechselt werden mit saprophytischen und parasitären Amöben. Die ersteren werden zu Verwechslungen, namentlich bei diagnostischen Untersuchungen, seltener Veranlassung geben, wohl aber einige der parasitischen, beim Menschen vorkommenden Amöben. Während die Amoeba buccalis, welche gelegentlich in hohlen Zähnen angetroffen wird, sowie die Amoeba maxillaris, die gelegentlich bei Eiterungsprozessen im Unterkiefer gefunden ist, schon des Fundortes wegen seltener zu Irrtümern führen, muß die Entamoeba coli Loesch wegen ihres Vorkommens im Darm und ihrer Ähnlichkeit mit der Dysenterieamöbe kurz besprochen werden:

Entamoeba coli.

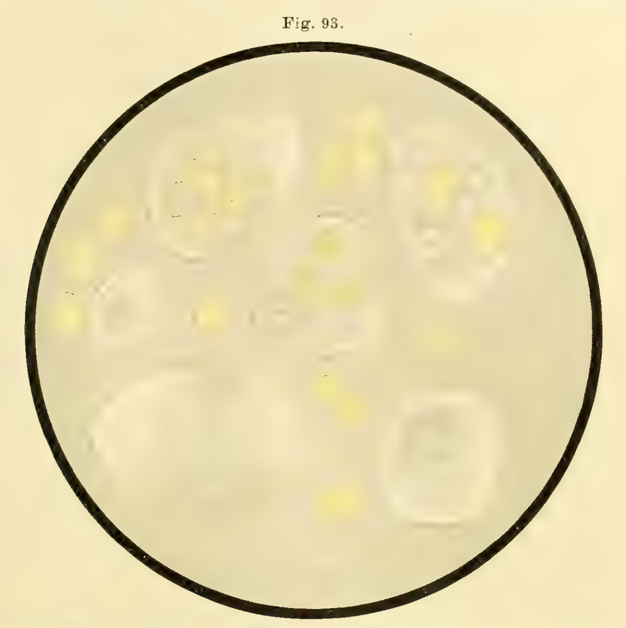
Die Unterschiede der Entamoeba coli Loesch und der Entamoeba histolytica sind verhältnismäßig gering. Morphologisch ist von Wichtigkeit, daß die Entamoeba coli Loesch eine ausgesprochene Kernmembran hat. Ein Kennzeichen dieser Amöbenart ist es ferner, daß Ektoplasma und Entoplasma im Ruhezustande nicht different erscheinen; nur bei der Bewegung läßt sich das körnige Entoplasma von dem hyalinen in die Pseudopodien ausfließenden Ektoplasma abgrenzen. Ein wichtiges Artkennzeichen für die Entamoeba coli Loesch ist ferner die Enzystierung. Es bildet sich auf der Oberfläche eine gallertartige Schicht, aus der sich, nachdem eine Kernteilung und Verschmelzung der Teilstücke (Selbstbefruchtung oder Autogamie) stattgefunden hat, eine derbe Hülle bildet. Diese Zysten unterscheiden sich von denen der Dysenterieamöbe in charakteristischer Weise durch ihre Größe und durch ihre auch am lebenden Objekt gut erkennbaren 8 Kerne. Bei der vegetativen Vermehrung der Entamoeba coli Loesch werden nach *Schaudinns* Untersuchungen 8 Kerne gebildet, um welche sich 8 kleine Amöben gruppieren, die nach Zerfall des Mutterindividuums sich nach allen Seiten verteilen.

Vermehrung der Ruhramöbe.

Im Gegensatz hierzu verläuft nach *Schaudinns* Untersuchungen die Teilung und Knospung der Entamoeba histolytica in folgender Weise: „Die Teilung unterscheidet sich von der Knospung dadurch, daß die Tochtertiere bei ihr annähernd gleich sind, während die in Ein- oder Mehrzahl auftretenden Knospen kleiner sind, als das zurückbleibende Muttertier. Die Kernvermehrung ist in beiden Fällen eine amitotische, aber ebenfalls entweder Teilung oder einfache bzw. multiple Knospung. Die multiple Knospung, d. h. die Abschnürung mehrerer kleiner Tiere hatte ich seinerzeit für die einzige Art der Vermehrung gehalten, solange man die im Darmlumen vorkommenden Amöben

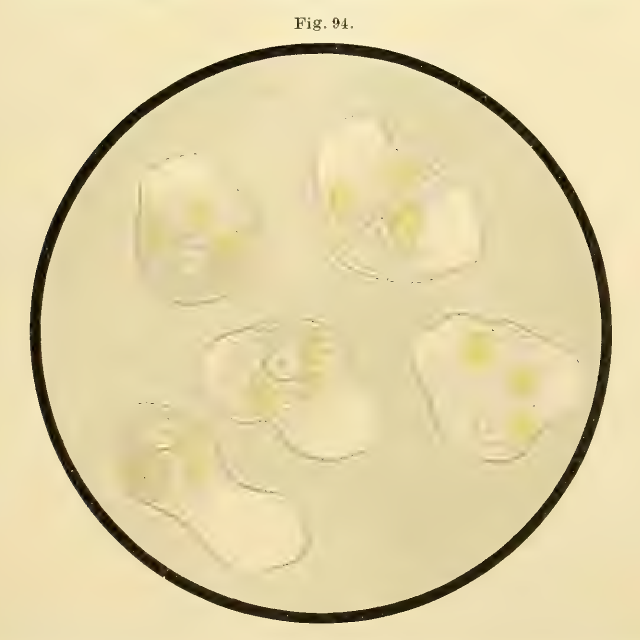
beobachtet. Als ich auch die lebendfrischen Darmschnitte untersuchte, fand ich die einfache Teilung durch Knospung bei den zwischen den

Fig. 93.



Entamoeba histolytica, im hängenden Tropfen gesehen. (Nach *Jürgens.*)

Fig. 94.



Verschiedene Formen ein und derselben in ihren Bewegungen verfolgten Ruhramöbe. (Nach *Jürgens.*)

Zellen des Darmepithels eingezwängten Amöben. Diese Art der Vermehrung ist in diesem Medium ohne Zweifel die rationellere. In keinem

Falle wurden aber Andeutungen von der Brutbildung von 8 Tieren, die für Entamoeba coli charakteristisch ist, gefunden."

Dauerformen. Die Dysenterieamöbe bildet auch Dauerformen, und zwar dann, wenn die Lebensbedingungen für sie ungünstiger werden. Das scheint vor allen Dingen dann der Fall zu sein, wenn der dysenterische Prozeß beim Menschen in Heilung übergeht. Es entstehen zunächst Veränderungen, die *Schaudinn* folgendermaßen beschreibt: „Der Kern liegt ganz peripher, ist sehr verkleinert und meist in Gestalt einer platten Scheibe an der Grenze des Entoplasmas zu finden, oft wird er unter den Augen des Beobachters ganz ausgestoßen, indem sich ein Plasmabuckel mit ihm hervorwölbt und abschnürt. Die peripheren, ektoplasmatischen Teile des Plasmas, die zuerst ganz homogen sind, nehmen an verschiedenen Stellen unter Buckelbildung eine parallel zur Oberfläche verlaufende feinfaserige Struktur an. Es wölben sich allmählich in 2 bis 3 Stunden, oft unter heftigen Strömungserscheinungen, im Innern des Plasmas immer mehr solcher kleiner Buckel hervor, sie heben sich mehr über die Oberfläche in schönen, schließlich konzentrisch-faserig strukturierten Kugeln von 3—7 μ Durchmesser ab. Bald scheiden diese Kugeln, ohne ihre Struktur zu verändern, auf ihrer Oberfläche eine anfangs farblose, doppelt konturierte Membran ab. In einigen Stunden nimmt sie aber hell bräunlichgelbe Färbung und starkes Lichtbrechungsvermögen an; man kann nun im Innern der Kugel keinerlei Struktur mehr erkennen. Der Rest der Amöbe geht allmählich zugrunde."

Züchtung. Neuerdings soll es gelungen sein, die Entamoeba außerhalb des menschlichen Darms, z. B. im Kondenswasser von Agarröhrchen zu züchten. Es gelingt allerdings nicht, von den Amöben Reinkulturen herzustellen, so wie man Bakterienkulturen rein züchtet, denn alle Amöbenkulturen, selbst die saprophytischen, sind von Bakterien nicht zu befreien, weil die Bakterien im Innern der Zellen enthalten sind. Die Angaben über gelungene Züchtung der Dysenterieamöben bedürfen indessen noch der Bestätigung.

Tierpathogenität. Bezüglich der Tierpathogenität sei vorweg bemerkt, daß Amöbendysenterie als spontane Tierkrankheit nicht beobachtet wird. Wohl aber läßt sich künstlich bei einigen Tierarten, und zwar bei Hunden und vor allen Dingen bei jungen Katzen experimentell eine Infektion der Dickdarmschleimhaut mit Dysenterieamöben herbeiführen. Es ist bei jungen Katzen sowohl durch Verfütterung mit zystenhaltigem Material, als auch durch hohe Clysmata von Milch oder Wasser, in welchen vegetative oder enzystierte Stadien suspendiert waren, gelungen, einen zum Tode führenden Krankheitsprozeß des Dickdarms mit Ansiedlung der Amöben in der Schleimhaut und daraus folgender Geschwürsbildung, Entzündung und Verdickung derselben herbeizuführen. Während des Lebens zeigt sich die Dysenterie der jungen Katzen durch blutigschleimige Durchfälle; die Tiere verweigern die Nahrungsaufnahme und gehen schließlich an Entkräftung zugrunde.

Diagnose. Was die sichere Erkennung der Dysenterie betrifft, so ist es, wie bereits bei Besprechung der Diagnose der bazillären Ruhr gesagt ist, nur möglich, mit Hilfe der mikroskopischen und bakteriologischen Methoden zu entscheiden, um welche Form der Ruhr es sich handelt. Zum Auffinden der Amöben ist die geeignetste Methode die Untersuchung kleiner Mengen der frisch entleerten Fäces im hängenden

Tropfen. Ein heizbarer Objekttisch ist nicht absolut notwendig, weil die Amöben, wie sie in frisch entleerten Fäces vorhanden sind, auch bei Zimmertemperatur ihre Beweglichkeit längere Zeit bewahren. Wenn die Dejekte noch ziemlich viel Nahrungsreste usw. enthalten, kann man zum leichteren Auffinden der Amöben das Tröpfchen mit physiologischer Kochsalzlösung verreiben. Bei schwacher Vergrößerung sucht man zunächst die Amöben, welche durch ihr Lichtbrechungsvermögen und ihre Größe dem Geübten ohne weiteres auffallen, auf Es wird dann die Ölimmersion benutzt, um die Beweglichkeit und die Struktur der Amöben näher zu studieren. Differentialdiagnostisch kommt hauptsächlich die Entamoeba coli in Betracht, für deren Unterscheidung die wichtigsten Merkmale oben angegeben sind. Es ist vor allen Dingen die fehlende Kernmembran einerseits und die Sonderung von Ektoplasma und Entoplasma im Ruhezustande, welche die Dysenterieamöben kennzeichnen. Das gefärbte Präparat ist nicht sehr geeignet, um die Amöben zu erkennen, und leistet für die Diagnostik nicht entfernt soviel, wie das frische ungefärbte Objekt. Will man aber gefärbte Präparate herstellen, so verfährt man am besten in folgender Weise. Die Fixierung der dünn ausgestrichenen Dejekte wird durch Osmiumsäuredämpfe vorgenommen. Man bringt das Deckgläschen über eine kleine feuchte Kammer, in welcher einige Tropfen Osmiumsäure zur Verdunstung gebracht werden. Nachdem diese Dämpfe ca. 10 bis 20 Minuten eingewirkt haben, wird nach Alkoholhärtung die Färbung mit Hämotoxylin-Eosingemisch, mit Methylenblau oder mittelst der *Romanowsky*schen Methode vorgenommen.

Epidemiologie. Wenn wir die Epidemiologie der Amöbenruhr überblicken, so bietet uns zunächst die geographische Verbreitung dieser Krankheit Bemerkenswertes dar. Sie ist vorwiegend eine Krankheit der tropischen und subtropischen Länder, wo sie endemisch herrscht und gelegentlich zu epidemischer Verbreitung gelangt. In gemäßigten Klimaten kommt sie nur außerordentlich selten endemisch und eigentlich nie in epidemischer Verbreitung vor. Die Hauptherde ihrer Ausbreitung liegen in Afrika, sowohl in den nördlich an das Mittelmehr grenzenden Ländern, wie in den tropischen Gebieten Ost-, Zentral- und West-Afrikas. In Asien liegt ein Hauptverbreitungsgebiet im Westen. Es erstreckt sich über Indien, die Länder am persischen Meerbusen, Mesopotamien und Arabien; ein zweites großes Gebiet befindet sich im fernen Osten und umfaßt China, Cochinchina, Anam und Tonkin, sowie Manila. Auch im tropischen Amerika kommt Amöbendysenterie vor. Die epidemische Ausbreitung der Ruhr wird vor allen Dingen durch jahreszeitliche Verhältnisse und große Menschenanhäufungen, Kriegszüge usw. bedingt. Es kommt am Ende der heißen Jahreszeit in allen von der Ruhr endemisch heimgesuchten Ländern zu einer starken Zunahme der Erkrankungen. Der verderbliche Einfluß von großen Menschenansammlungen für die Ruhrausbreitung wird uns am besten durch die gewaltige Ausbreitung der Ruhr bei den in Mekka unter schlechten hygienischen Verhältnissen auf engem Gebiete versammelten Pilgern vor Augen geführt. Wasser und Nahrungsmittel spielen als Träger des Infektionsstoffes eine große Rolle. Es sind vor allen Dingen die oben beschriebenen Dauerformen, welche, mit Wasser und Nahrungsmitteln in den Magendarmkanal aufgenommen, die Infektion hervorrufen. Die vegetativen Formen der

Amöben gehen außerhalb des menschlichen Körpers verhältnismäßig rasch zugrunde.

Prophylaxe. Die Verhütung der Krankheit ist keine leichte, wenn man bedenkt, daß die Hauptverbreitungsgebiete Länder mit einer eingeborenen Bevölkerung von verhältnismäßig gering entwickeltem Reinlichkeitsgefühl und niedriger hygienischer Kultur sind. Eine weitere Schwierigkeit für die Verhütung und Bekämpfung dieser Infektionskrankheit bietet der Umstand, daß der Krankheitsprozeß sich über außerordentlich lange Zeiträume hinziehen kann. Namentlich die chronischen Ruhrfälle bieten dauernde Quellen der Infektion. Es sollte deshalb die Behandlung chronischer Ruhrfälle in Krankenhäusern stattfinden, um so nach Möglichkeit diese Infektionsquellen unschädlich zu machen. Vor allem aber muß man bestrebt sein, durch geeignete Behandlungsmethoden zu verhüten, daß sich aus den akuten Anfällen die chronische Ruhrerkrankung entwickelt. Bei Bettruhe, richtiger Diät, Verabreichung von Calomel und Adstringentien (Tannineingießungen) läßt sich in vielen Fällen der akute Ruhranfall völlig zur Ausheilung bringen. Im übrigen deckt sich die Verhütung und Bekämpfung der Tropenruhr fast völlig mit denjenigen Maßnahmen, welche für den Typhus und die bazilläre Ruhr in Frage kommen und in den betreffenden Kapiteln bereits besprochen sind.

45. VORLESUNG.

Trypanosen.

Unter Trypanosen verstehen wir Krankheiten, welche durch Protozoen aus der Klasse der Flagellaten, die Trypanosomen, hervorgerufen werden. Die Trypanosomen kommen als Blutparasiten fast im ganzen Tierreich vor. Sie leben teils im Blute ihrer Wirte, ohne Krankheitserscheinungen auszulösen, teils aber bedingen sie in den Wirtstieren mehr oder weniger schwere Krankheitsprozesse. Manche Arten leben, nachdem sie zunächst einen akuten oder chronischen Krankheitszustand bedingt hatten, sobald die Genesung eingetreten ist, als harmlose Symbionten dauernd im Blute der Wirte. Uns interessieren hier vor allen Dingen die für Menschen und Tiere pathogenen Trypanosomen. *Begriffsumgrenzung.*

Die Trypanosomen gehören zu den Flagellaten. Sie wurden 1841 von *Gluge* in Froschblut gefunden und von *Gruby* 1843 als „Trypanosoma“ (von τρύπανον = Drehkörper oder Schraubenkörper) bezeichnet. Seitdem ist eine ganze Anzahl verschiedener Trypanosomen bei Kaltblütern und Warmblütern beschrieben worden. *Laveran* und *Mesnil* geben folgende Definition der Gattung Trypanosoma und Trypanoplasma, die, in prägnantester Weise die wichtigsten Punkte für die Artbestimmung und wissenschaftliche Beschreibung berücksichtigt (zitiert nach *Nocht* und *Mayer*). *Die Trypanosomen. Stellung im System der Protozoen.*

1. Trypanosoma, *Gruby* 1843 (*Laveran* und *Mesnil* 1901 emend.).

Flagellaten mit spindelförmigem Körper, seitlich mit einer undulierenden Membran versehen, deren verdickter Rand hinten in der zweiten Körperhälfte in einen Blepharoplasten (lokomotorischer Nebenkern) endet (deutlich differenziert als Kernstruktur) und sich gewöhnlich nach vorn in eine freie Geißel fortsetzt. Längs-Zweiteilung, gleich oder ungleich. Einzelne Arten machen ein Stadium ohne undulierende Membran durch. — Parasiten des Blutes der Wirbeltiere, in allen Klassen dieser. Eine große Anzahl von Arten bekannt.

2. Trypanoplasma, *Laveran* und *Mesnil* 1901 (emend. 1904).

Flagelatten mit länglichem Körper, seitlich eine undulierende Membran tragend, deren verdickter Rand sich nach hinten in eine Geißel fortsetzt und sich nach vorn umbiegt, um in einer (Centrosoma-) Masse zu endigen, die die Stärke und — bis zu einem gewissen Grade — die Struktur eines Kernes hat. Von derselben Masse geht eine zweite vordere, freie Geißel ab. Wahrscheinlich gleichmäßige Längs-Zweiteilung. — Parasiten des Fischblutes. — Zwei Arten bekannt.

Die meisten Zoologen neigen jetzt der Ansicht zu, daß enge Beziehungen dieser Flagellaten zu anderen, z. B. Herpetomonas, bestehen; alle aber stimmen zur Zeit darin überein, Trypanosoma als besondere Gattung zu betrachten.

Allgemeine Morphologie.

Wenn wir nun auf die Morphologie der Trypanosomen im allgemeinen etwas näher eingehen, so sind die wichtigsten Punkte folgende: Das Protoplasma erscheint in ungefärbtem Zustande leicht grünlich mit glänzenden Körnchen. Bei Färbung mit der von *Giemsa* modifizierten *Romanowsky*-Methode erscheint es blau; oft finden sich kleine rote Chromatinkörnchen in das Protoplasma eingestreut. Der Kern nimmt die Chromatinfärbung an und zeigt bei stärkerer Vergrößerung eine alveoläre Struktur. Außer dem Hauptkern haben die Trypanosomen einen Nebenkern, den sogenannten Blepharoplasten. Dies ist, wie *Schaudinn* zuerst nachwies, ein durch heteropole Mitose abgespaltener Nebenkern mit Centrosoma und Chromosomen. Von dem Blepharoplasten geht die Geißel aus. Sie färbt sich gleich dem Blepharoplasten wie Chromatin und bildet den Saum der undulierenden Membran, welche aus dem Protoplasma der Zelle hervorgeht und mit ihm zusammenhängt. Bei vielen Trypanosomenarten finden sich im Protoplasma Vakuolen und Granula. Von einigen Forschern wird das Vorhandensein von echten Vakuolen bei den Trypanosomen allerdings bestritten.

Die Trypanosomen kommen nun nicht immer in den beschriebenen typischen Formen vor, sondern neigen zur Bildung von Degenerationsformen. Sie sind verhältnismäßig labile Gebilde, die bei Änderung der äußeren Bedingungen innerhalb wie außerhalb des Tierkörpers leicht zugrunde gehen. Als Degerationsformen sind die Birnformen und amöboiden Gebilde, sowie bestimmte rundliche Körper, die keine Geißel mehr besitzen, aufzufassen. Ganz ähnliche Formen treten auch in künstlichen Kulturen, welche bei einigen Trypanosomenarten außerhalb des Tierkörpers erzielt worden sind, auf.

Allgemeine Biologie.

Über die Ernährung der Trypanosomen wissen wir bis jetzt nur sehr wenig. Es werden aber höchstwahrscheinlich osmotische Vorgänge sein, durch welche gelöste Nährstoffe in den Körper dieser Protozoen hineingelangen. Auch über die Pathogenese der Trypanosen sind wir bisher noch im Dunklen. So schwer das von den Trypanosomen hervorgerufene Krankheitsbild in vielen Fällen ist, so wenig ist es bis jetzt gelungen, eine Erklärung für die wichtigsten Krankheitssymptome und pathologischen Veränderungen zu finden. Es ist ja wohl kaum zweifelhaft, daß es Giftstoffe sein werden, welche z. B. die schwere Anämie bedingen, welche bei vielen Trypanosen beobachtet wird. Bei der geringen Zahl von Parasiten, die beispielsweise bei Schlafkranken vorhanden ist, läßt sich das schwere Krankheitsbild nur durch die Annahme einer Giftwirkung der Trypanosomen erklären. Aber andrerseits hat man bisher noch keine Toxine mittelst derjenigen Methoden nachgewiesen, durch welche wir bei anderen pathogenen Mikroorganismen die toxischen Effekte demonstrieren können.

Was die Vermehrung der Trypanosomen betrifft, so wird zunächst im Tierkörper ungeschlechtliche Vermehrung sowohl durch Längs-, wie durch multiple Teilung beobachtet. Im Prinzip sind beide Teilungsarten gleich; die multiple Teilung unterscheidet sich von der Längsteilung eigentlich nur dadurch, daß Teile des Protoplasmas der sich

abschnürenden jungen Individuen nach der Teilung zusammenhängend bleiben. Wenn sich die Trypanosomenzelle zur Teilung anschickt, so wird dieser Vorgang zunächst an dem Blepharoplasten bemerkbar. Es entsteht eine zweite Geißelwurzel, von der aus eine neue zweite Geißel gebildet wird. Dann kommt die Bildung eines zweiten Kernes durch Mitose zustande, und um ihn und den Geißelapparat gruppiert sich die inzwischen vergrößerte Protoplasmamasse. Sie schnürt sich ab, je mehr die Bildung des neuen Individuums vorgeschritten ist.

Auch bei den Trypanosomen gibt es neben der ungeschlechtlichen Vermehrung durch Teilung eine geschlechtliche. Erst in ganz jüngster Zeit ist diese Art der Fortpflanzung der Trypanosomen von *Robert Koch, Gray* und *Tulloch* sowie von *Prowazek* entdeckt worden. Sie findet in bestimmten Stechfliegen aus der Familie Glossina statt. Die Glossinen, von welchen bis jetzt acht Arten beschrieben worden sind, kommen in Europa nicht vor; sie werden aber in Afrika und in tropischen Ländern mehrerer Erdteile gefunden und sind verhältnismäßig leicht daran zu erkennen, daß sie einen Stechrüssel besitzen und eine ganz eigenartige Stellung der Flügel aufweisen. Sie legen nämlich nicht, wie fast alle Fliegenarten, die Flügel parallel nebeneinander, sondern gekreuzt übereinander (Fig. 97). Welche Arten der Glossina die einzelnen Krankheiten übertragen, wird später kurz zu besprechen sein.

Artunterscheidung.

Die Artunterscheidung der Trypanosomen ist eine theoretisch und praktisch ungemein wichtige Frage. Ist doch eine Bekämpfung der Trypanosomenkrankheiten — mag es sich um die Verhütung der Krankheit oder um die Heilung infizierter Menschen oder Tiere handeln — nur möglich, wenn die Diagnose, um welche Trypanosomenart es sich handelt, mit Sicherheit erbracht werden kann. *Robert Koch* hat vorgeschlagen, die Trypanosomen

1. nach dem morphologischen Verhalten,
2. nach der Virulenz,
3. nach den Beziehungen zum Wirtstier

zu differenzieren und hat von diesem Gesichtspunkte aus zwei große Gruppen abgegrenzt.

Die erste der Gruppen umfaßt das Trypanosoma Lewisi und das Trypanosoma Theileri. Diese Trypanosomen unterscheiden sich nicht nur morphologisch von denjenigen der zweiten Gruppe, sondern besitzen auch konstant dieselbe Virulenz gegenüber ihren Wirtstieren und kommen drittens nur in einer bestimmten Tierart vor. *Koch* bezeichnet sie als „feste“ Arten, welche nach der Mutationstheorie von *de Vries* sich bereits bestimmten Wirtstieren angepaßt haben, höchstwahrscheinlich durch außerordentlich langen Aufenthalt in ein und derselben Tierart.

Im Gegensatz zu diesen beiden Arten sind die Trypanosomen der zweiten Gruppe noch in der Entwicklung begriffene Species. Zu ihnen gehören als wichtigste die Erreger der Tse-tse-Krankheit, der Surra, des Mal de Caderas, der Beschälseuche der Pferde und die Trypanosomen des Menschen. Diese Arten sind in ihrer Morphologie außerordentlich vielgestaltig. Sie zeigen beispielsweise in ihrer Größe erhebliche Unterschiede, je nachdem sie in der einen oder der anderen Tierart beobachtet werden; auch in der Virulenz zeigen sie große Schwankungen.

Bei Übertragung von Tier zu Tier einer bestimmten Species passen sie sich nach und nach an diese an, indem sie immer höhere Virulenz für

diese Tierart bekommen, während sie ihre pathogenen Eigenschaften für andere Arten zu gleicher Zeit einbüßen. Die Trypanosomen dieser Gruppe finden sich nicht ausschließlich in einer Tierspecies, sondern lassen sich auf die verschiedensten Tiere übertragen.

Es mußte nun von großer Wichtigkeit sein, auch die Trypanosomen dieser zweiten Gruppe noch weiter mit Sicherheit differenzieren zu können. So ist es z. B. von praktischer Bedeutung, festzustellen, ob die Trypanosomen des Menschen und die bei der Tse-tse-Krankheit vorkommenden Parasiten identisch sind oder nicht; eine Bekämpfung der Schlafkrankheit des Menschen ist ohne die Kenntnis der Tatsachen über die Identität oder Nichtidentität beider Arten kaum möglich. Man hat versucht., mittelst spezifischer aktiver Immunisierung die Arten zu trennen, doch haben diese Versuche nicht überall zu ganz eindeutigen Resultaten geführt, vor allem deshalb, weil eine wahre Immunität gegenüber Trypanosomen überhaupt nicht immer aufzutreten pflegt. Tiere, welche gegen einen schwach virulenten Stamm immun sind, erkranken trotzdem, wenn sie später mit einem starken Virus desselben Stammes infiziert werden. Mehr Aussicht scheint, wie neuere Untersuchungen von *Kleine* zeigen, die spezifische Wirkung künstlichen Immunserums zu bieten. Aber mit Rücksicht auf diese zum Teil unsicheren, zum Teil sehr zeitraubenden Differenzierungsverfahren hat *Koch* darauf aufmerksam gemacht, daß beim Entwicklungskreislauf der Trypanosomen in den Stechfliegen Geschlechtsformen auftreten, welche eine Differenzierung mit Leichtigkeit gestatten, denn die in den Glossinen entstehenden männlichen und weiblichen Formen der Trypanosomen bieten durch die Form der Blepharoplasten, deren Lage, sowie durch die Größenverhältnisse des Gesamtkörpers sichere Unterscheidungsmerkmale, wie aus folgender Tabelle hervorgeht.

		Länge	Breite
Tr. Brucei	Weibchen	25 μ	3 μ
Tr. gambiense		37 μ	3·3 μ
Tr. Brucei	Männchen	40·2 μ	2·1 μ
Tr. gambiense		34 μ	0·85 μ

Die afrikanische Schlafkrankheit.

Geschichtliches. Die Schlafkrankheit ist schon seit ungefähr 100 Jahren bekannt. Die Aufmerksamkeit der Ärzte wurde auf sie zuerst gelenkt in Martinique, als aus Afrika importierte Neger an Bord der Sklavenschiffe, auf denen sie eingeführt waren, oder einige Zeit nach ihrer Ankunft auf der Insel unter dem eigentümlichen Krankheitsbilde starben. Die Erkrankung wurde allerdings mehr für ein Kuriosum und auch nicht für ansteckend gehalten, weil man nur die importierten Sklaven sterben sah, nie aber diejenigen, welche in Martinique selbst geboren waren, oder andere Eingeborene, welche mit den Schlafkranken in Berührung gekommen waren. Schon damals beobachtete man, daß ein langes Inkubationsstadium vorhanden sein kann, denn einzelne der Neger erkrankten zuweilen noch 6—8 Jahre, nachdem sie ihre afrikanische Heimat verlassen hatten.

Ausbreitung in Afrika. Vor einigen Jahren hat die Schlafkrankheit begonnen, sich in Afrika in unerwarteter Weise auszudehnen, und damit wurde wieder die Aufmerksamkeit der Ärzte und aller an der Erschließung des

schwarzen Erdteils beteiligten Staaten auf sie gelenkt. Von dem endemischen Gebiete, dem Kongobecken, hat sie sich langsam über die Grenzen des Kongostaates hinaus, einerseits nach Portugiesisch-Westafrika, andrerseits entlang dem Niger und Kongo in Zentralafrika ausgebreitet. Sie ist um die Jahrhundertwende nach dem Albert Nyanza gelangt und hat sich 1901 in Britisch-Ostafrika, in Uganda und am Victoria Nyanza gezeigt. Die Hauptverbreitungsgebiete der Schlafkrankheit sind jetzt die Flußtäler des Kongo, Niger, Senegal und oberen Nils und die Uferstreifen längs der Küste des Victoria Nyanza-Sees. Berichte der Missionare und Forschungsreisenden geben an, daß bereits mehrere hunderttausend Schwarze im Laufe der letzten 5 Jahre an der unheimlichen Seuche gestorben sind.

Ätiologie.

Das Studium der Schlafkrankheit ist in ein neues Stadium getreten, seitdem *Castellani* in der Cerebrospinalflüssigkeit Trypanosomen gefunden und *Bruce* die Bedeutung dieser Protozoenart für die Pathologie der Krankheit erkannt hat. Weil es zuerst in Gambia gefunden wurde, wird dies Trypanosoma auch als Tryp. gambiense bezeichnet. Es sind bereits mehrere Expeditionen, so von der Portugiesischen Regierung, ferner von der Royal Society in London nach den Gebieten, in denen die Krankheit jetzt herrscht, geschickt worden, und die Ergebnisse dieser Forschungen, an denen Männer wie *Bruce* beteiligt waren, haben es unzweifelhaft bewiesen, daß die Schlafkrankheit eine Trypanose des Menschen ist. Damit sind alle früheren Vermutungen über die Ätiologie der interessanten Krankheit hinfällig geworden, so z. B. die Annahme *Ziemanns*, daß die Schlafkrankheit nichts anderes sei, als eine chronische Vergiftung mit gewissen Maniokarten oder die Behauptung von *Manson*, daß Filaria perstans die Ursache der Krankheit sei. Auch das Anchylostomum war als ätiologisches Moment beschuldigt worden, aber diese Annahme mußte man fallen lassen, denn die Anchylostomiasis ist eine über weite Teile der Erde verbreitete Krankheit, während die Trypanose des Menschen bis jetzt nur auf ganz bestimmte tropische Gegenden beschränkt ist.

Von dem portugiesischen Forscher *Bettencourt* und seinen Mitarbeitern sind Streptokokken mit größter Regelmäßigkeit in der Lumbal-Punktionsflüssigkeit sowie in Schnittpräparaten des Gehirns in den kleinzellig infiltrierten Wandungen der kleinsten Gehirnarterien gefunden worden. Wenn die Streptokokken auch nicht als die eigentlichen Erreger der Krankheit zu betrachten sind, so spielen sie beim Zustandekommen der Meningitis und der Symptome der Schlafkrankheit doch zweifellos eine erhebliche Rolle.

Klinische Symptome.

Wenn wir uns kurz über die klinischen Symptome orientieren, so entzieht sich der erste Beginn der Krankheit häufig der Beobachtung. Meistens sind es wohl kleinere Fieberattacken, verbunden mit Kopfschmerzen und Schwindel, welche die Aufmerksamkeit der Patienten oder des Arztes auf sich lenken. Bald aber stellt sich erhebliche Schwäche ein. Die Kranken fangen an abzumagern und es wird regelmäßig eine Drüsenschwellung besonders am Nacken und Hals bemerkbar; das Gesicht sieht gedunsen aus. Es treten Ödeme auch am Rumpf und an den Extremitäten auf. Die Milz ist vergrößert. Der Typus des Fiebers ist unregelmäßig und zeigt starke Remissionen; in den letzten Wochen des Lebens ist die Temperatur oft subnormal. Die Herztätigkeit ist stark erhöht. Mit dem

fortschreitenden Krankheitsprozeß treten die Erscheinungen von seiten des Gehirns mehr und mehr in den Vordergrund. Es kommt zu Exzitationszuständen, abwechselnd mit tiefen Depressionen, und nicht selten werden geradezu epileptiforme Anfälle beobachtet. In der letzten Periode der Krankheit, die nach Ausbruch dieser Symptome stets tödlich verläuft, werden die Kranken zu ungewöhnlichen Zeiten schläfrig. Sie verfallen während des Tages in tiefen Schlaf, aus dem sie nur zur Einnahme ihrer Mahlzeiten erwachen. Die Patienten besitzen dann volles Orientierungsvermögen und zeigen keine Verminderung der Intelligenz. Viele wissen jetzt, daß sie von der tödlichen Krankheit befallen sind. In den letzten Wochen vor dem Tode beherrschen komatöse Zustände das Krankheitsbild, namentlich dann, wenn die meningitischen Erscheinungen einen hohen Grad erreicht haben. Die Kranken erwachen überhaupt nicht mehr und gehen an Inanition zugrunde.

Obduktionsbefund.

Bei der Obduktion finden sich pathologisch-anatomische Veränderungen vorwiegend an der weichen Hirnhaut. Die Gefäße derselben sind injiziert und, wie sich auf mikroskopischen Schnitten zeigt, fast stets mit einer verdickten, kleinzellig infiltrierten Wandung versehen. An den Gefäßen des Gehirns selbst sind dieselben Veränderungen festzustellen. Die Pia mater selbst ist trübe und kleinzellig infiltriert. Die Milz ist erheblich vergrößert und die Lymphdrüsen des ganzen Körpers, besonders aber des Nackens und des Halses, sind geschwollen.

Zusammenhang zwischen Schlafkrankheit und Bluttrypanose.

Die Trypanosomen finden sich bei den Schlafkranken in der Cerebrospinal-Flüssigkeit, im Saft der Drüsen und, wie die neueren Untersuchungen gezeigt haben, im Blut. Die Trypanosomen der Schlafkrankheit unterscheiden sich durch ihre Größe und ihren Bau bis zu einem gewissen Grade von den bei Tieren vorkommenden Trypanosomen. Allerdings sind diese Unterschiede sehr gering. Sie sind aber durch nichts zu differenzieren von denjenigen Trypanosomen, die man in tropischen Gegenden bei Menschen, ohne daß sich bei ihnen die Symptome der Schlafkrankheit einstellten, im Blut gefunden hat. Die ersten Befunde einer ohne Schlafkrankheit-Symptome verlaufenden Blutinfektion des Menschen mit Trypanosomen hat *Nepveu* bereits im Jahre 1891 erhoben. Dann hat *Dutton* 1902 menschliche Trypanose durch Blutuntersuchung festgestellt, und es sind von da ab vielfach bei Menschen, welche in Gebieten lebten, wo Glossina palpalis vorkommt, Trypanosomen im Blute gefunden worden. Die Blut-Trypanosomiasis des Menschen verläuft als fieberhafte Krankheit mit unregelmäßigen Anfällen. Auch hier findet sich Schwellung der Lymphdrüsen und der Milz. Ganz eigentümlich sind Ödeme an Brust, Gesicht und Extremitäten, die ebenso wie die auftretenden Erytheme wieder verschwinden. Der Puls ist sehr frequent, auch wenn das Fieber niedrig ist. Unter Arsenbehandlung geht die Krankheit häufig in Heilung über. Alle diese Befunde machen es wahrscheinlich, daß ein ziemlich enger Zusammenhang zwischen der Schlafkrankheit und der Bluttrypanose des Menschen besteht. Man hat bereits mehrfach gesehen, daß beim Menschen sich eine tödlich verlaufende Schlafkrankheit entwickelte, wo anfangs Trypanosomen nur im Blut, nicht aber in der Cerebrospinal-Flüssigkeit nachgewiesen werden konnten. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß die Trypanosomen auch im Blut von Schlafkranken nicht fehlen. Früher hatte man bei den Schlafkranken vergeblich im Blut nach Try-

panosomen gesucht. Es lag das daran, daß man zu geringe Mengen von Blut untersuchte; nimmt man größere Mengen, defibriniert und zentrifugiert sie und untersucht nun den Bodensatz, so findet man bei jedem Schlafkranken auch in Ausstrichpräparaten des Blutes die charakteristischen Protozoen. Drittens spricht für die Zusammengehörigkeit der allgemeinen Trypanose und der Schlafkrankheit der Umstand, daß bei beiden in den Symptomen so verschiedenen Krankheiten die Drüsen vergrößert sind und Trypanosomen enthalten. Endlich hat sich gezeigt, daß die Blut-Trypanosen beim Menschen nur in solchen Gegenden festgestellt werden, in welchen Schlafkrankheitsfälle und die Glossina palpalis vorkommen. Die meisten Forscher neigen deshalb jetzt der Ansicht zu, daß die Schlafkrankheit nur das Endstadium der Trypanosomen-Infektion des Blutes darstellt. Vielleicht sind gerade die Streptokokken oder andere Krankheitserreger, welche sich bei den mit Trypanosomen infizierten Menschen gelegentlich in den Hirnhäuten ansiedeln, die Ursache dafür, daß es nur bei bestimmten Individuen zur Entwicklung des charakteristischen Krankheitsbildes der Schlafkrankheit kommt. Es würde sich auch ungezwungen das Ausbleiben der Schlafkrankheitssymptome bei Trypanosomen-Infizierten dadurch erklären lassen, daß die Streptokokken in diesen Fällen nicht zugleich ihre Wirksamkeit entfalten.

Eigenschaften des Tryp. gambiense.

Für das Studium der morphologischen Eigenschaften des Trypanosoma gambiense eignen sich am besten Blutausstrichpräparate, die nach *Giemsa* gefärbt sind. Das Trypanosoma ist 15—30 μ lang und 1·4—2 μ breit, besitzt undulierende Membran und eine Geißel, welche an einem Blepharoplast entspringt. Der Hauptkern hat eine feinwabige Struktur und liegt in der Mitte, während sich in der Nähe des Hinterendes häufig eine Vakuole befindet. Bei dieser Trypanosomenart kommen besonders häufig Involutionsformen vor, welche runde und amöboide Gestalt haben. Das breitere Ende ist bald stumpf, bald zugespitzt. Im Plasma fehlen fast nie die feinen Chromatinkörnchen.

Tierpathogenität.

Das Trypanosoma läßt sich experimentell auf eine ganze Anzahl von Tierarten übertragen. Bei Ratten, Mäusen, Hunden, Affen kommt es zu chronisch verlaufender Trypanomiasis. Es wurden vielfach tödliche Infektionen mit den Parasiten im Blut erzielt, die oft ganz plötzlich nach langer Inkubationszeit sich massenhaft vermehren. Die Trypanosomen der Schlafkrankheit zeigen große Schwankungen in der Virulenz. Bei keiner Tierart, auch nicht bei Affen, ist es möglich, eine der Schlafkrankheit des Menschen gleiche spezifische Erkrankung hervorzurufen.

Übertragung durch Glossina palpalis.

Der Überträger der Schlafkrankheit ist die Glossina palpalis. Wie *Dutton* und *Todd* fanden, gibt es überall, wo Schlafkrankheit vorkommt, auch diese Stechfliegenart. Bei der Ausbreitung der Seuche, wie sie jetzt im äquatorialen Afrika stattfindet, kann man beobachten, wie in allen Gegenden, wo die Glossina palpalis vorkommt, die von kranken Eingeborenen eingeschleppte Schlafkrankheit sich ausbreitet. *Bruce* hat die Fliegen an schlafkranken Negern Blut saugen lassen und dann gesunden Affen angesetzt; diese erkrankten an Trypanosomiasis und hatten das Trypanosoma gambiense in ihrem Blut. Ein weiterer Beweis dafür, daß die Glossina palpalis die Trypanosomiasis der Menschen überträgt, ist von *Gray* und *Tulloch* geliefert. Diese Forscher fanden, daß in

dem Darmkanal dieser Fliegen, welche Blut von Schlafkranken gesogen hatten, die Trypanosomen sich vermehren und noch nach Monaten in großer Menge darin vorhanden sind.

Die eben mitgeteilten Betrachtungen sind auch für die Epidemiologie die wichtigsten. Nicht minder sind sie von Bedeutung für die Prophylaxis, denn die für die Verbreitung der Seuche in Betracht kommenden Glossinen finden sich nur an ganz bestimmten Örtlichkeiten, und zwar in schmalen Streifen des Waldes längs der Seen und Flüsse. Da die Fortpflanzung dieser Stechfliegen eine außerordentlich langsame ist, so haben wir, wie *Robert Koch* zuerst erkannt hat, hier „vielleicht einen Anhaltspunkt für eine wirksame Bekämpfung der Trypanosomenkrankheiten".

Surra.

Die Surra ist eine in Indien, Indochina und auf den Philippinen vorkommende Trypanosomiasis der Pferde, Esel, Kamele und Elefanten. Die künstliche Infektion der genannten Tierarten gelingt ebenso wie die Übertragung des Infektionsstoffes auf Mäuse, Ratten und Meerschweinchen. Rinder werden von der Krankheit nicht befallen und sind auch künstlich nicht zu infizieren.

Trypanosoma Evansi. Der Erreger der Surrakrankheit ist ein Trypanosoma, welches im Jahre 1880 von *Evans* in Indien entdeckt wurde. Das Trypanosoma Evansi läßt sich morphologisch in keiner Weise von dem Trypanosoma Brucei differenzieren. Auch die pathogenen Eigenschaften dieses Trypanosoma sind, abgesehen von der geringen Virulenz für Rinder nicht von denen des Erregers der Tse-tse-Krankheit verschieden. Als Überträger unter natürlichen Verhältnissen werden Tabaniden und Stomoxys calcitrans bezichtigt. Es bedarf indessen noch weiterer Untersuchungen, ob wirklich in den Stechfliegen der genannten Arten eine Entwicklung der Trypanosomen, wie sie *Koch* für das Trypanosoma Brucei nachgewiesen hat, stattfindet. Nur wenn es auf diese Weise gelingt, den Entwicklungsgang der Surra-Tryponosomen völlig aufzudecken, wird sich auch die Frage nach der Verschiedenheit oder Gleichheit der Surra- und Tse-tse-Krankheit möglicherweise endgültig entscheiden lassen.

Mal de Caderas.

Es handelt sich um eine in Südamerika unter den Equiden ziemlich weit verbreitete Krankheit, welche vor allen Dingen Pferde befällt. Das Mal des Caderas verläuft meistens rasch, es führt häufig nach einem bis zwei Monaten zum Tode. Der Fiebertypus ist ein remittierender. Die Tiere magern, nachdem die Krankheit einige Wochen bestanden hat, stark ab und es treten Lähmungen an verschiedenen Gliedern ein. Ödeme sind seltener; dagegen wird konstant eine starke Albuminurie beobachtet. Bei den verstorbenen Tieren findet man stark vergrößerte Milz, Schwellung der Lymphdrüsen und starke Veränderungen an den Nieren, ähnlich wie sie sich bei parenchymatöser Nephritis finden.

Trypanosoma Elmassiani. Der Erreger der Krankheit ist das von *Elmassian* gefundene Trypanosoma equinum. Es ist ein 20 bis 25 μ langes und 2 bis 4 μ breites Trypanosoma, welches einen sehr kleinen, runden Blepharoplasten hat. An dieser charakteristischen Form des Blepharoplasten kann es erkannt werden. Experimentell läßt sich die Krankheit auf Affen,

Katzen, Hunde, Meerschweinchen, Mäuse und Kaninchen übertragen. Dagegen sind Rinder, Schweine, Schafe und Ziegen sehr resistent. Bei Tieren, welche die künstliche oder natürliche Infektion überstanden haben, stellt sich eine ausgesprochene Immunität gegen Neuinfektion ein und im Serum lassen sich spezifische Schutzstoffe nachweisen.

Dourine.

(Beschälseuche, Zuchtlähme.)

Die Dourine war eine früher in Europa sehr weit verbreitete Krankheit der Pferde, ist jetzt aber in den europäischen Staaten bis auf die Donauländer ausgerottet. In den letzteren findet sie sich noch, wenn auch nicht in großer Verbreitung. Ihr jetziges Hauptverbreitungsgebiet ist Algier und Nordamerika.

Klinische Symptome.

Dourine ist eine chronische Krankheit, in deren Verlauf sich nach *Friedberger* und *Fröhner* drei Stadien unterscheiden lassen. Im Anfangsstadium finden sich hauptsächlich Ödeme des Skrotums und der Inguinalgegend bzw. der Vulva und der Unterfläche des Bauches. Es besteht mäßiges Fieber. Im zweiten Stadium stellen sich eigenartige Erytheme und Flecken der Haut sowie Quaddelbildung ein, die höchstwahrscheinlich vasomotorischen Ursprungs sind. Die Inguinaldrüsen sind geschwollen und auch die anderen Lymphdrüsen des Körpers zeigen Vergrößerung. Im dritten Stadium wird starke Anämie, Abmagerung und Lähmung der Hinterextremitäten beobachtet. Bei verendeten Tieren finden sich außer Vergrößerung der Milz und der Lymphdrüsen als besonders charakteristische Merkmale Veränderungen in dem unteren Abschnitte des Rückenmarks: degenerative Prozesse infolge von zahlreichen Erweichungsherden, die ihrerseits wieder neuritische Veränderungen an den peripheren Nerven zur Folge haben.

Trypanosoma equiperdum.

Der Erreger der Krankheit ist das 1894 von *Rougé* gefundene Trypanosoma equiperdum, welches eine Länge von 25 bis 28 μ hat. Charakteristisch für diese Species ist das häufig gespaltene Hinterende. Das Protoplasma färbt sich verhältnismäßig schwer. Chromatinkörnchen sind in ihm nur nach Übertragung in den Körper der Maus nachweisbar. Die künstliche Übertragung des Trypanosoma findet durch Berührung der Schleimhäute beim Koitus statt. Besonders wichtig ist, daß es mit diesem Trypanosoma auch gelingt, kleinere Versuchstiere von der Schleimhaut aus zu infizieren. Tropft man einem Kaninchen in den Augenbindehautsack Blut, welches das Trypanosoma equiperdum enthält, so erkranken die Tiere und sterben an Trypanosomiasis. Die Virulenz des Trypanosoma für Affen, Schafe, Ziegen uud Rinder ist eine sehr geringe. Auch Mäuse und Ratten sowie Meerschweinchen lassen sich keineswegs immer mit Erfolg infizieren. Die wechselnden Resultate, welche bei verschiedenen Tierarten von den einzelnen Forschern erhalten sind, hängen wohl mit der Virulenz dieses Trypanosoma, die besonders starken Schwankungen unterworfen zu sein scheint, zusammen. Tiere, welche die Krankheit überstanden haben, sind gegen eine natürliche oder künstliche Neuinfektion gefeit, und im Serum solcher Tiere lassen sich auch spezifische Schutzstoffe nachweisen. Die Bekämpfung der Krankheit kann, da Insekten als Zwischenwirte nicht in Frage kommen, leichter mit veterinärpolizeilichen Maßnahmen durchgeführt werden, als es bei der Tse-tse-Krankheit der Fall ist. Durch Tötung der erkrankten Tiere und Aus-

schluß infizierter Pferde von der Züchtung hat sich, wie oben mitgeteilt wurde, die Dourine in den meisten europäischen Ländern ausrotten lassen.

Es möge hier noch kurz erwähnt werden das

Trypanosoma Theileri.

Es ist ein außerordentlich großes Trypanosoma von 30 bis 70 μ Länge und 2 bis 5 μ Breite, dessen länglicher ovaler Kern in der Mitte liegt. Der Blepharoplast liegt in der Nähe des spitzen Hinterendes; die Geißel ist außerordentlich lang, oft bis zu 25 μ. Auf diese außerordentlich kräftige Geißel ist auch wohl die lebhafte Beweglichkeit des Trypanosoma zurückzuführen. *Theiler* betrachtete das von ihm entdeckte Trypanosoma als den Erreger der sogenannten Galziekte (Gall sickness), einer Rinderkrankheit, welche mit Anämie verläuft und so genannt wird, weil sich bei der Obduktion eine ziemlich starke Schrumpfung der verwachsenen Gallenblase zeigt. Das Trypanosoma kann von Tier zu Tier durch subkutane Blutinjektion übertragen werden. Unter natürlichen Verhältnissen findet die Überimpfung des Parasiten höchstwahrscheinlich durch eine Stechfliege, Hippobosca rufipes, statt. Die Krankheit, deren Mortalität eine sehr geringe ist, kommt anscheinend nicht nur in Südafrika, sondern auch in anderen Teilen des schwarzen Kontinents vor.

In Indien ist ein noch größeres Trypanosoma von *Lingard* bei Rindern, die mit Surra infiziert waren, gefunden worden.

Als Erreger einer Pferdeseuche wurde in Senegambien von *Dutton* und *Todd* ein Trypanosoma gefunden, das sich morphologisch und biologisch von den anderen bei Pferden als Krankheitserreger beschriebenen Parasiten unterscheidet. Es wird auch als Trypanosoma dimorphon beschrieben. Das Hinterende ist sehr breit und gibt den Parasiten eine kaulquappenartige Form.

Ratten-Trypanosomen.

Die Ratten-Trypanosomen besitzen für die einzige Tierart, bei welcher sie vorkommen, die Ratten, nur geringe pathogene Bedeutung, doch können sie unter Umständen auch diese Tiere krank machen und töten, wie es ab und zu nach künstlicher Infektion beobachtet wird. Meistens leben sie im Blut der Tiere, ohne Krankheitserscheinungen auszulösen. Es muß hier kurz auf die Morphologie und Biologie dieser Parasiten eingegangen werden, um das von den Trypanosomenkrankheiten entworfene Bild zu vervollständigen; denn wir verdanken dem Studium der Ratten-Trypanosomen eine Anzahl recht wichtiger Beobachtungen, die für die Kenntnis auch der pathogenen Trypanosomen von Bedeutung sind.

Trypanosoma Lewisi.

Das Ratten-Trypanosoma wurde 1878 von *Lewis* in Indien im Rattenblut gesehen und schon damals als Flagellat erkannt. Es ist bisher nur bei Ratten, und zwar sowohl bei der Hausratte, Mus rattus, wie bei der Wanderrate, Mus decumanus und bei Mus rufescens gefunden worden. Es läßt sich auf keine andere Tierart übertragen. Die Größe schwankt zwischen 10 bis 20 μ. Das Trypanosoma Lewisi ist außerordentlich lebhaft beweglich. Es hat eine kräftige und lange Geißel, die sich am Vorderende befindet. Die undulierende Membran ist starr und wenig gewellt. Chromatinkörnchen sind im Plasma nicht

sichtbar. Der ovale Kern liegt im vorderen Drittel, d. h. nach dem die Geißel tragenden Ende zu. Das Hinterende ist schnabelartig spitz ausgezogen und ermöglicht eine Differenzierung von den anderen Trypanosomenarten schon durch dieses morphologische Charakteristikum. Es kommt sowohl Längsteilung wie multiple Vermehrung vor (Fig. 96). Bei letzterer werden Rosettenformen gebildet, wobei oft 8—16 junge Parasiten mit den Hinterenden zusammenhängen, während die Geißeln radiär nach außen angeordnet sind. Wie die Übertragung der Parasiten unter natürlichen Verhältnissen stattfindet, ist noch nicht endgültig entschieden, doch spricht eine Beobachtung von *Prowazek*, der eine geschlechtliche Vermehrung der Trypanosomen in einer Läuseart, Haematopinus spinulosus, fand, dafür, daß diese Tiere die Trypanosomen von Ratte zu Ratte übertragen. Will man künstlich die Krankheit von einer infizierten Ratte auf eine parasitenfreie übertragen, so geschieht es am sichersten durch intraperitoneale oder subkutane Einverleibung des trypanosomenhaltigen Blutes. Bei weißen Ratten vermehren sich die Parasiten nach einer 5—6tägigen Inkubationsdauer, um dann wieder an Zahl abzunehmen. Es kommt zuweilen sogar zu einem Krankheitsanfall bei diesen Tieren, dem sie erliegen können. Im Serum der weißen Ratten treten nach Ablauf des Anfalls spezifische Substanzen auf, denn das Serum schützt weiße Ratten, die noch nicht infiziert waren, vor der Infektion. Das Serum hat auch Agglomerationswirkung, d. h. es bringt die Parasiten in vitro zur Zusammenballung. Es entstehen regelmäßige, rosettenartige Figuren, wobei die Geißeln im Zentrum und nach außen in strahlender Anordnung die Leiber der Trypanosomen gelagert sind. Die Ratten-Trypanosomen halten sich außerhalb des Tierkörpers, z. B. im Blut aufbewahrt, außerordentlich lange bei höherer und niederer Temperatur. Sie sind also verhältnismäßig widerstandsfähig.

Kultur des Tryp. Lewisi auf künstlichen Nährmedien.

Von *Novy* und *Mac Neal* wurde die Möglichkeit, die Trypanosomen in künstlicher Kultur zu züchten, nachgewiesen. Man mischt Agar mit Blut zu gleichen Teilen, läßt den Nährboden in Röhrchen schräg erstarren und prüft ihn auf Sterilität durch vierundzwanzigstündiges Einstellen in den Brutschrank. Alsdann wird ein Tröpfchen trypanosomenhaltigen Blutes auf die Oberfläche und in das Kondenswasser übertragen. Nach 2—3 Tagen beginnt die Vermehrung der ausgesäeten Parasiten im Kondenswasser. Die Trypanosomen hängen hier häufig mit den Geißeln zusammen, bleiben in Kugeln zusammenliegen und bilden so rosettenartige Formen, die aber nicht mit den charakteristischen Teilungsrosetten (Fig. 96 *h*) verwechselt werden dürfen. Die Bewegung dieser auf künstlichem Nährboden gezüchteten Trypanosomen ist eine andere, als sie bei den im Tierkörper vorkommenden gesehen wird. Es hängt das wohl damit zusammen, daß die undulierende Membran nur schlecht ausgebildet ist oder völlig fehlt, so daß die Fortbewegung mit den Geißeln ausgeführt werden muß. Die Kultur bleibt außerordentlich lange, wochen-, ja monatelang lebens- und fortzüchtungsfähig. Die Fortzüchtung ist bis zur zwanzigsten Passage gelungen, und mit Parasiten aus dieser Generation sind erfolgreiche Infektionen von Ratten ausgeführt.

Tse-tse-Krankheit.

Die Tse-tse-Krankheit oder Nagana (nagana = kraftlos) ist eine in Afrika weit verbreitete Krankheit. Sie wurde bereits von *Livingstone*

beobachtet und beschrieben, als dieser große englische Forscher den Zambesi von Süden nach Norden überschritt. *Livingstone* teilt auch schon die von den Eingeborenen gemachte Beobachtung mit, daß die Krankheit den Tieren durch den Stich der Tse-tse-Fliege eingeimpft wird.

Bruce entdeckte als Erreger dieser Seuche, welche weite Gebiete von Afrika fast aller Säugetiere beraubt hat, ein Trypanosoma, das nach ihm als Tryp. Brucei benannt ist. Die Nagana ist höchstwahrscheinlich identisch mit der in Indien vorkommenden Surra-Krankheit, wenngleich diese letztere auch nicht wie die Nagana auf verschiedene Tierarten übertragbar ist. Es sind indessen noch weitere Forschungen zur Aufklärung der Frage der Identität oder Nichtidentität beider Krankheiten notwendig.

Krankheitsverlauf und Obduktionsbefunde.

Die Nagana kommt spontan bei Pferden, Eseln, Rindern, Mauleseln, Hunden, Katzen, wilden Büffeln und Schweinen vor. Der Verlauf der Krankheit ist meist ein chronischer. Als erste Krankheitszeichen treten Ödeme am Bauch und an den Extremitäten auf. Die Tiere haben unregelmäßige Fieberbewegungen, werden freßunlustig und zeigen eine auffallende Mattigkeit bei ihren Bewegungen. Nach einiger Zeit stellt sich Anämie ein, der Hämoglobingehalt des Blutes nimmt mehr und mehr ab und kann bis auf 25% sinken. Der Puls ist beschleunigt. Die Mortalität der spontan infizierten Tiere ist mit Ausnahme der resistenteren Schweine eine sehr große. Unter zunehmender Abmagerung gehen die Tiere, welche meist eine eigenartige Kopfhaltung haben, nach kürzerer oder längerer Zeit zugrunde. Die Zahl der Heilungen ist eine außerordentlich geringe. Bei der Obduktion findet man eine stark vergrößerte Milz sowie eine Schwellung der Lymphdrüsen. Die Schleimhäute sind überaus blaß. Fast konstant wird ein mehr oder minder starker Hydrops der Hirnventrikel angetroffen. Im Knochenmark der toten Tiere finden sich die Parasiten meist in großer Menge, während sie im Blute und in den inneren Organen nur spärlich zu sehen sind.

Morphologie des Tryp. Brucei.

Die Parasiten erscheinen in größerer Menge im Blut, sobald das Fieber begonnen hat, um an Zahl wieder abzunehmen, wenn die Temperatur sich der Norm nähert. Nimmt man ein Tröpfchen Blut von Tse-tse-kranken Tieren, so sieht man die Trypanosomen in lebhafter Bewegung begriffen. Die morphologischen Eigenschaften kann man am besten im gefärbten Präparate studieren. Die Größe der Tse-tse-Parasiten schwankt je nach den Tierarten, in welchen sie sich befinden, zwischen 20 und 30 μ. Sie sind breiter als die Rattentrypanosomen und erscheinen im allgemeinen plumper. In der Regel enthält das Plasma chromatische Körnchen. Die undulierende Membran ist gut ausgebildet und stark wellig; die Geißel aber ist kurz. Das Hinterende ist meistens abgestumpft und in ihm befindet sich die kleine runde Geißelwurzel. Die Vermehrung dieser Trypanosomen erfolgt durch Längsteilung, und zwar fast stets durch Zweiteilung; nur selten sieht man drei in der Teilung begriffene Individuen zusammenhängen (Fig. 95).

Die künstliche Infektion durch Einspritzung parasitenhaltigen Blutes gelingt bei denjenigen Tieren, welche spontan erkranken, also bei Pferd, Esel, Rind, Büffel, Hund, Katze, Maulesel und Schwein. Außerdem lassen sich die Parasiten übertragen auf Meerschweinchen,

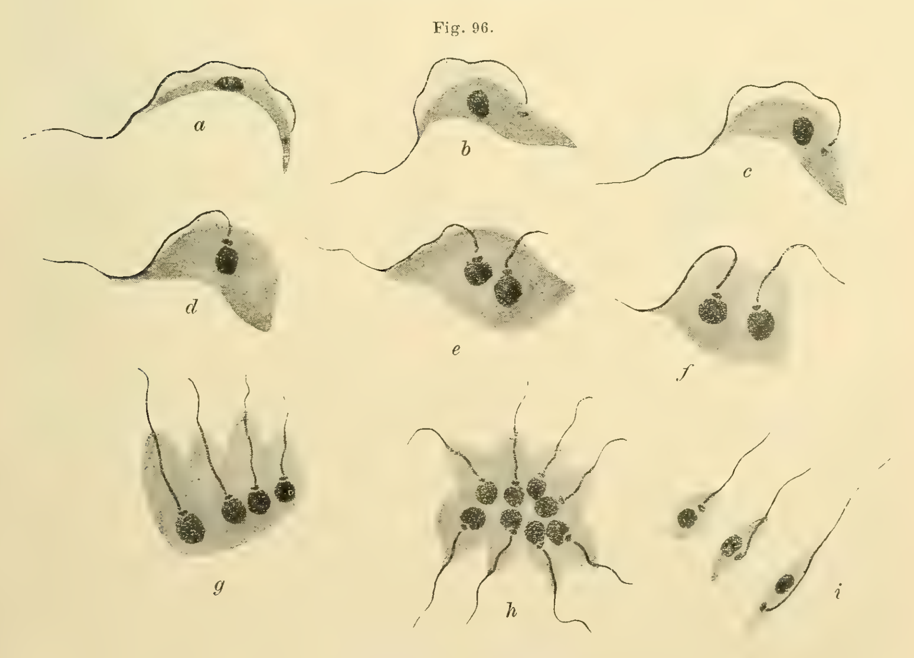
Ratten und Mäuse. Der Verlauf der Krankheit hängt von der Virulenz und der Menge des eingebrachten Materials ab. Wenn der Infektionsstoff virulent ist, so verläuft die Krankheit fast stets tödlich. Nur

Fig. 95.



Teilung des Trypanosoma Brucei.

Fig. 96.



Teilung des Trypanosoma Lewisi.

Schweine sind auch mit den virulentesten Tse-tse-Stämmen experimentell nicht zu töten, obschon die Parasiten sich auch in dieser Tierspecies vermehren.

Übertragung durch die Tse-tse-Fliegen.

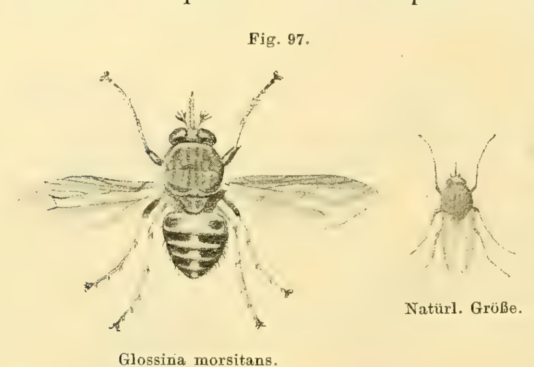
Die Übertragung unter natürlichen Verhältnissen findet durch Stechfliegen statt, und zwar durch die Tse-tse-Fliegen oder Glossinen (*Wiedemann*). Dieselben gehören zu der Dipterenfamilie der Muscinae. Sie haben einen hornigen, nicht einziehbaren Stechrüssel, mittelst dessen sie das zu ihrer Ernährung notwendige Menschen-, Säugetier- oder Vögelblut saugen. Sie haben .nur ein Paar Flügel, welche sie in charakteristischer Haltung in der Ruhe so übereinanderlegen, daß sich dieselben wie die Blätter einer Schere decken (Fig. 97). Die Tse-tse-Fliegen gebären lebendige Nachkommen, und zwar in Zwischenräumen von je 14 Tagen eine Larve fast von der Größe des Fliegenleibes, die sich nach wenigen Stunden verpuppt. Aus dieser Puppe geht nach 6 Wochen eine geschlechtsreife Fliege hervor. Es sind bisher 8 Arten der Glossinen beschrieben worden und mit den Namen:

Glossina palpalis	Glossina pallidipes
Glossina longipennis	Glossina pallicera
Glossina fusca	Glossina longipalpis
Glossina morsitans	Glossina tachinoides

beschrieben.

Sehr wichtig sind die Lebensgewohnheiten der Glossinen, die bisher nur im tropischen und subtropischen Afrika gefunden worden sind. Sie gebrauchen für ihr Leben Schatten, denn in baum- und buschlosen Steppen werden sie nicht gefunden. Ihr Lieblingsplatz sind sumpfige Niederungen und Flußtäler, vor allem da, wo dichter Wald an Wasser grenzt. Ihr Verbreitungsgebiet ist dort aber ein außerordentlich eng begrenztes und bildet oft nur schmale Gürtel entlang den Seen und Flüssen (sog. Fly-belts der englischen Autoren). Es sticht sowohl das Männchen wie das Weibchen, beide mit Vorliebe am Tage, und zwar kurz nach Sonnenaufgang und vor Sonnenuntergang. Der Stich wird von vielen als nicht schmerzhaft beschrieben, während andere Autoren ihn als schmerzempfindlich bezeichnen. Manche Glossinen fliegen und stechen auch zur Nachtzeit, besonders gern in mondhellen Nächten. Sowohl Männchen wie Weibchen können mit Trypanosomen infiziert werden. Wenn man die Glossinen in der Gefangenschaft am Leben erhalten will, so muß man sie in Zwischenräumen von einigen Tagen an Tieren füttern.

Fig. 97.



Glossina morsitans. Natürl. Größe.

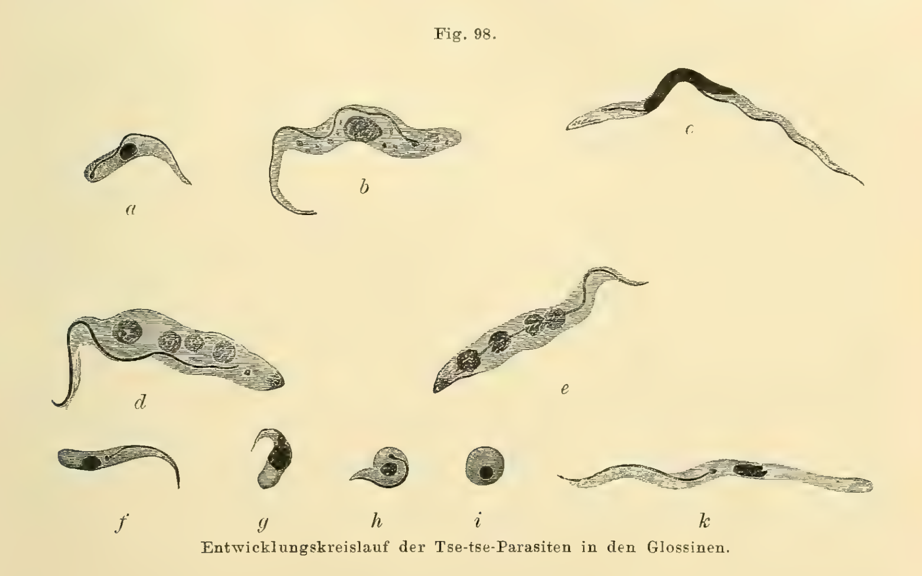
In Deutsch-Ost-Afrika sind 6 von den bisher beschriebenen 8 Glossinenarten gefunden worden. Während man früher nur die Glossina morsitans als Überträger der Seuche ansah, muß nach den neuesten Forschungen von *Koch* auch der Glossina fusca und pallidipes die Rolle von Zwischenwirten für das Trypanosoma Brucei zugewiesen

werden. In diesen drei Fliegenarten machen die Tse-tse-Parasiten, wie *Koch* entdeckte, einen Entwicklungskreislauf durch, der sich nach den wörtlichen Mitteilungen des Forschers folgendermaßen gestaltet:

Entwicklung der Trypanosomen in den Glossinen.

„Die mit dem Blute aufgenommenen Trypanosomen, deren Zahl unter den natürlichen Verhältnissen wohl immer eine sehr beschränkte ist, vermehren sich im Magen durch Längsteilung sehr bald und nehmen auch an Größe erheblich zu, wie ein Vergleich zwischen Fig. 98 *a*, welche die Abbildung eines Trypanosoma aus dem Blute eines Rindes gibt, und Fig. 98 *b*, eines Trypanosoma aus dem Magen einer infizierten Glossina, lehrt. Zugleich tritt eine sehr auffallende Differenzierung ein. Ein Teil der großen Trypanosomen nimmt eine dicke, plumpe Gestalt an, ist reich an blaugefärbtem Plasma und hat einen ziemlich großen,

Fig. 98.



Entwicklungskreislauf der Tse-tse-Parasiten in den Glossinen.

rundlichen Chromatinkörper von lockerem Gefüge (Fig. 98 *b*), während ein anderer Teil der Parasiten äußerst schlank aussieht, kein blaugefärbtes Plasma, aber einen langen, dünnen, sehr dicht gefügten Chromatinkörper hat (Fig. 98 *c*). Bald ist der eine Typus überwiegend, bald der andere. Stellenweise kann man dichte Haufen des einen, an anderen Stellen desselben Präparats ein Gewimmel des andern Typus treffen. Es verhält sich also ähnlich wie bei den Malariaparasiten, die beim Beginn ihrer sexuellen Entwicklungsperiode eine Differenzierung in plasmaarme Formen mit reichlichem, dichtem Chromatinkörper und in plasmareiche mit lockerem Chromatinkörper zeigen. Ich nehme deswegen an, daß es sich auch bei den Trypanosomen in diesem Stadium um die Bildung von sexuellen, d. h. männlichen und weiblichen Formen handelt und daß die plumpen, plasmareichen die weiblichen, die schlanken, plasmaarmen die männlichen Trypanosomen sind. Ob nun weiter eine Kopulation oder, wie bei den Malariaparasiten, eine Bildung von Mikrogameten stattfindet, vermag ich noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Doch

sprechen einige Befunde dafür, daß bei den Trypanosomen der letztere Vorgang die Regel ist.

Weiter findet man in dem untersten Abschnitt des Magens Formen, welche mir die Weiterentwicklung der befruchteten Weibchen vorzustellen scheinen. Es sind sehr große Trypanosomen, welche nur einen Blepharoplasten mit zugehöriger Geißel, aber mehrere Kerne besitzen. Die Zahl der Kerne beträgt zwei, meistens vier (Fig. 98 *d* u. 98 *e*), in einigen Fällen auch acht. Eine Kernvermehrung tritt bekanntlich bei den Trypanosomen auch bei dem einfachen Teilungsvorgang ein, und es können dabei ebenfalls mehr als zwei Kerne in einem Individuum vorkommen, dann findet sich aber ausnahmslos eine ebenso große Zahl von Blepharoplasten und Geißeln wie Kerne.

Da bei den oben beschriebenen Formen nur die Kerne, aber nicht die Blepharoplasten vermehrt sind, so kann es sich nicht um eine einfache Teilung, sondern um einen anderen Vermehrungsvorgang handeln, und ich halte es für sehr wahrscheinlich, daß, obwohl ich diesen Vorgang noch nicht beobachtet habe, diese vielkernigen Trypanosomen in entsprechend viele Teile zerfallen und damit die jüngsten Formen liefern, welche mir in den infizierten Fliegen oft begegnet sind.*) Dieselben bilden einfache, kuglige Zellen mit einem Kern (Fig. 98 *f*) und zeigen dann weiter alle Übergänge zu solchen mit Kern und Blepharoplast, zu welchem dann ein Geißelfaden tritt (Fig. 98 *g h*); dann wird die Gestalt länglich und nimmt immer mehr die Trypanosomenform an. Gewöhnlich sind diese Jugendformen daran zu erkennen, daß der Blepharoplast vor dem Kern (in der Richtung nach der Geißel zu) liegt (Fig. 98 *i*); erst später tritt er neben den Kern und rückt nur ganz allmählich an das hintere Ende des Trypanosoma.

Neben diesen Formen treten aber gelegentlich noch andere auf, für welche ich bisher noch keine annehmbare Erklärung finden konnte. Es sind zu Längsbündeln vereinigte, lange, dünne Trypanosomen, welche oft aufgerollt sind und dann so aussehen, als hätten sie sich aus einer großen Zelle durch Segmentierung des Inhalts entwickelt. Ferner schmale, bandförmige Trypanosomen, oft von außergewöhnlicher Länge und mit abgestutzten Enden, in denen der Blepharoplast weit nach vorn gelagert ist und nur einen ganz kurzen Geißelfaden hat (Fig. 98 *k*).

Zu bemerken ist noch, daß in der Rüsselflüssigkeit neben den anderen Formen fast regelmäßig Trypanosomen gefunden werden, welche ganz das Aussehen und die Größe der Bluttrypanosomen besitzen. Es läßt sich wohl annehmen, daß durch diese die Infektion bewirkt wird. Der Versuch, Ratten mit den im Magen der Fliege enthaltenen Trypanosomen zu infizieren, blieb resultatlos."**)

Epidemiologie. Die wichtigste Tatsache für die Epidemiologie der Tse-tse-Krankheit ist die Tatsache, daß es nur da, wo Glossinen vorkommen, Tse-tse

*) Dieselben Jugendformen haben schon *Rabinowitsch* und *Kempner* bei den Rattentrypanosomen, ferner *Novy* und *M'Neal* in ihren Trypanosomen-Kulturen, vielleicht auch *Castellani* in der Cerebrospinalflüssigkeit von Schlafkranken gesehen.

**) Zu demselben negativen Ergebnis ist die Sleeping Sickness-Kommission bei ihren Versuchen gelangt, die Trypanosomen aus der Gl. palpalis auf Affen zu übertragen.

Übersicht über die wichtigsten Trypanosomen nach *Nocht* und *Mayer*.

Einteilung nach *R. Koch*	Zoologischer Name	Zuerst beschrieben durch	Name der verursachten Krankheit	Der natürlichen Infektion ausgesetzt	Geographische Verbreitung	Überträger
Gruppe I (Konstant in bezug auf Morphologie, Virulenz u. Wirtstier)	Tr. Lewisi (*Kent*, 1880)	*Chaussat* 1850, *Lewis* 1878	(macht gewöhnlich keine ausgesprochenen Krankheitserscheinungen)	Ratten, Mus rattus, decumanus, rufescens	Scheinbar überall, wo die betr. Ratten vorkommen	Rattenflöhe (nach *Rabinowitsch & Kempner*) Haematopinus spinulosus *(Burmeister)* nach *Prowazek*
	Tr. Theileri (*Laveran, Bruce*, 1902)	*Theiler* 1902	Galziekte (Gall sickness)	Rinder	Südafrika: Transvaal, Oranje, Kap	Hippobosca rufipes (?)
Gruppe II (Inkonstant in bezug auf Morphologie, Virulenz u. Wirtstier)	Tr. Evansi (*Steel*, 1885)	*Evans* 1880	Surra (Tebersa).	Equiden, Bovinen, Kamele, Hunde (andere Säuget. selt.)	Indien, Indochina, Philippinen, Mauritius, Nordafrika (übriges Südafrika?)	Tabanus tropicus und lineola? Stomoxys calcitrans und nigra?
	Tr. Brucei *Plimmer & Bradfort*, 1899)	*Bruce* 1894	Nagana, Fly disease, Tse-tse-Krankheit	Großer Teil der Säugetiere, bes. unsere Haustiere	Großer Teil Afrikas	Glossina morsit. u. palpal. Glossina pallidipes? Parasitenträger: das große Wild
	Tr. equiperdum (*Doflein*, 1901)	*Rouget* 1894 *Schneider & Buffard* 1899	Dourine, Mal du coit, Beschälseuche, Zuchtlähme	Equiden	Europa (Spanien, Ungarn, Süd-Rußland). Südliche Mittelmeerküste: Nord-Afrika, Kleinasien. Persien. N.-Amerika. Chile?	Übertragen durch Koitus
	Tr. equinum (*Voges*, 1901)	*Elmassian* 1901	Mal de Cadéras s. Flagellose parésiante des Equidés sud-americains Baacy-poy	Equiden	Südamerika (Argentinien, Bolivien, Brasilien, Uruguay, Paraguay)	Mosca brava: Stomoxys calcitr. u. nebulosa (?) Parasitenträger: Hydrochoerus capibara (?)
	Tr. gambiense (*Dutton*, 1902) Tr. Castellani (*Kruse*, 1903) s. ugandense (*Castellani*, 1903)	*Dutton* 1901 *Castellani* 1903	Menschliches Trypanosomenfieber Schlafkrankheit (sleeping sickness)	Mensch	Äquatorial-Afrika	Glossina palpalis
	Tr. dimorphon (*Dutton & Todd*, 1904)	*Dutton & Todd* 1904	Trypanosomenkrankheit der Pferde in Gambia	Pferde	Senegambien	Glossina palpalis? Stomoxys?

gibt. Untersucht man in solchen Gegenden eingefangene Stechfliegen, so finden sich bei einem großen Prozentsatz derselben im Rüssel die von *Koch* entdeckten Formen der Trypanosomen in großer Menge. Da die Stechfliegen auch in solchen Gegenden infiziert gefunden werden, wo infizierte Tiere nur sehr spärlich vorkommen, so muß man annehmen, daß die Trypanosomen sich viele Wochen oder Monate bei den einmal infizierten Glossinen halten. In manchen Tse-tse-Gegenden sind die einzigen Säugetiere, auf deren Blut die Tse-tse-Fliegen angewiesen sind, die großen Antilopenarten. Im Blute dieser Tiere sind die Parasiten aber stets nur außerordentlich spärlich vorhanden. Gerade mit Rücksicht auf diese Tatsache ist es recht bemerkenswert, daß bei künstlichen Fütterungsversuchen der Glossinen an Säugetieren ein Übergang der Trypanosomen in den Stechrüssel, sowie eine Vermehrung im Magendarmkanal der Fliegen nur dann beobachtet wurde, wenn die Parasiten außerordentlich spärlich im Blute vorhanden waren. Bei Fütterungsversuchen an Tieren, deren Blut von Trypanosomen wimmelte, gingen dagegen die Trypanosomen im Magendarmkanal der Fliege bald zugrunde und wurden nicht im Stechrüssel gefunden.

Immunität. Es gibt Tiere, welche eine natürliche Immunität gegenüber dem Trypanosoma Brucei besitzen, aber auch künstlich kann Immunität erzielt werden: So hat *Koch* den Nachweis erbracht, daß durch Vorbehandlung mit schwach virulenten Tse-tse-Parasiten unter Umständen eine Unempfänglichkeit der Tiere gegen die Infektion mit stärker virulenten Parasitenstämmen erzielt werden kann. *Schilling* hat diese Versuche wiederholt und ebenfalls Immunität erzielt. Daß es sich in solchen Fällen um echte Immunität handelt, wird bewiesen durch das Auftreten von Schutzstoffen und den in vitro wirkenden Körpern, welche von *Kleine* sowie *Martini* im Blut immuner Tiere nachgewiesen wurden. Durch geeignete Vorbehandlung lassen sich diese spezifischen Stoffe im Serum anhäufen. Bei länger vorbehandelten Tieren treten auch Präzipitine und Agglutinine im Blute auf.

Bekämpfung. Eine Bekämpfung der Trypanosomenkrankheiten durch Immunisierung der Tiere in Tse-tse-Gegenden mittelst abgeschwächter Parasiten dürfte in der Praxis vor allem deshalb undurchführbar sein, weil auch diese wenig virulenten Stämme nicht wieder aus dem Blut der einmal infizierten Tiere verschwinden. Wir wissen aber nicht, ob nicht in den Stechfliegen abgeschwächte Trypanosomen ihre alte Virulenz wieder erhalten, denn die Tse-tse-Parasiten gehören ja zu den noch wenig oder gar nicht angepaßten Arten der Trypanosomen. Anstatt einer Ausrottung der Krankheit könnte man also durch Immunisierung unter Umständen das Gegenteil erreichen.

---

46. VORLESUNG.

Malaria.

Geschichtliches.

Die Malariafieber, auch Wechselfieber, Sumpffieber, kalte Fieber genannt, sind durch ihre eigenartigen Fieberzustände auch klinisch wohl charakterisierte Infektionskrankheiten, als deren Erreger wir heute im Blute lebende und in den Blutkörperchen schmarotzende Protozoen kennen. Die Frage nach dem wahren Wesen der Malaria und ihrem Ursprunge war trotz eifrigster Forschungen lange Zeit dunkel, die Krankheit wurde als Folgeerscheinung übler Ausdünstungen sumpfiger Gegenden betrachtet und als „miasmatisch-kontagiös" bezeichnet. Erst im Jahre 1880 wurden die Erreger der Malaria von *Laveran*, einem französischen Militärarzt, im Blute eines Wechselfieberkranken entdeckt. Wenn dieser Forscher auch einige Formen der Parasiten nicht richtig deutete, so kann doch an der Tatsache, daß er zuerst die Malariaparasiten gesehen und als spezifische Erreger dieser Krankheit angesprochen hat, nicht gezweifelt werden. Dies muß ausdrücklich gegenüber den Behauptungen der italienischen Forscher *Celli* und *Marchiafava* festgestellt werden, die für sich Prioritätsansprüche erheben. Der Entdeckung *Laverans* folgten dann sehr bald weitere für die Biologie der Erreger, ihre Vermehrung im Körper und ihre Übertragung auf den Menschen sehr wichtige Ermittlungen. Es wurde festgestellt, daß bei verschiedenen Formen der Malaria auch die Parasiten verschiedene Gestalt besitzen, es wurden weiterhin die näheren Beziehungen der letzteren zu den roten Blutzellen näher studiert. *Golgi* fand, daß die Periodizität der Malariaanfälle von dem Erscheinen neuer Parasitengenerationen im Blute abhängt. Die Frage, wie die Malariaplasmodien in den menschlichen Körper eindringen und wie die Übertragung auf andere Menschen stattfindet, blieb vorläufig noch dunkel. Analogieschlüsse, die auf den bei anderen Parasiten tierischer Natur gewonnenen Erfahrungen beruhten, führten schließlich zu der Annahme, daß die Parasiten auch außerhalb des menschlichen Körpers sich in infektionstüchtigem Zustande halten mußten und daß sie, da die Exkrete des Kranken offenbar nicht als Infektionsquellen in Betracht kamen, auf eine besondere Weise aus dem infizierten Körper auf Gesunde übertragen würden. Man hatte nämlich beobachtet, daß die Malariaerkrankungen oft in Häusern oder Stadtteilen gehäuft auftraten. Ferner sah man, daß die Malaria durch kranke Menschen an malariafreie Orte eingeschleppt wurde und sich nun ausbreitete, genau so, wie andere Infektionskrankheiten. Man nahm auf Grund epidemiologischer Erfahrungen an, daß blutsaugende Insekten die Überträger der spezifischen Erreger seien und schuldigte im speziellen die Moskitos an.

Weitere Fortschritte zur Klärung der vorläufig nur hypothetischen Annahme, daß Mücken die Überträger der Krankheit seien, wurden erst durch *Manson* erbracht, der die Vermutung aussprach, daß sich der Entwicklungskreislauf der Malariaparasiten wahrscheinlich in ähnlicher Weise vollzöge, wie derjenige eines anderen Blutparasiten, der Filaria, als dessen Überträger und Zwischenwirte bestimmte Mückenarten schon von ihm festgestellt waren.

Ronald Ross gelang es, diesen Gedanken *Mansons* folgend, nach jahrelangen emsigen Bemühungen experimentell den Entwicklungsgang des Parasiten der Vogelmalaria (Proteosoma) in der Mücke zu verfolgen. Diese Parasiten boten der Untersuchung weniger Schwierigkeiten, als diejenigen der menschlichen Malaria. Es gelang ihm aber auch in der Magenwand von Mücken, die mit menschlichen Malariaparasiten infiziert waren, Körperchen festzustellen, welche auf Grund der bei Proteosoma festgestellten Entwicklungsformen als ein Entwicklungsstadium der Malariaplasmodien anzusehen waren. *Ross*' Entdeckungen wurden mit Erfolg weitergeführt von italienischen Forschern, unter denen namentlich *Grassi* zu nennen ist. *Grassi* konnte auch die späteren Entwicklungsstadien in der Mücke bei den menschlichen Parasiten in derselben Weise verfolgen, wie *Ross* dies für die Vogelmalaria gelungen war. Er bestimmte auch genau die Mückenart, welche als Überträger der menschlichen Malaria anzusehen ist. Außer denjenigen der genannten Forscher ist in hervorragender Weise noch der Name *Robert Kochs* mit der Geschichte der Malariaforschung innig verbunden. *Koch* ist es, dem wir vor allem die scharfe Trennung der 3 Parasitenarten, sowie weitere Studien über die epidemiologischen Beziehungen zwischen Mückenausbreitung und Malariaerkrankungen verdanken und der sich ganz besonders um eine zielbewußte Malariaprophylaxe auf Grund der ätiologisch und epidemiologisch gewonnenen Tatsachen unvergängliche Verdienste erworben hat.

Die Malariaparasiten. Geschlechtliche und ungeschlechtliche Entwicklung.

Die Malariaparasiten gehören zu den Protozoen, und zwar zu deren Unterklasse „Hämosporidien“. Sie stehen den viel größeren und nicht amöboiden Coccidien nahe, unterscheiden sich von diesen aber dadurch, daß sie im Innern oder an der Oberfläche der roten Blutkörperchen leben und sich, wie die Pigmentierung zeigt, von ihnen ernähren, während die Coccidien Parasiten der Epithelialzellen sind und kein Pigment führen. Auch durch morphologische Unterschiede bei der Sporogonie sind die Coccidien und Hämosporidien differenzierbar.

Die Malariaparasiten machen einen doppelten Entwicklungsgang durch, der in Fig. 99 schematisch veranschaulicht ist:

1. einen geschlechtlichen Entwicklungsgang, der sich in dem „eigentlichen Wirt“, dem Stechmückengenus Anopheles vollzieht („exogener Entwicklungsgang“ oder „Sporogonie“) und

2. einen ungeschlechtlicheu Entwicklungsgang, der sich im Blute des Menschen, des „Zwischenwirts“, abspielt („endogener Entwicklungsgang“ oder „Schizogonie“).

Es gibt drei verschiedene Arten menschlicher Malariaparasiten, die wohl voneinander zu unterscheiden sind:

1. den Parasit der Febris tertiana (= Plasmodium vivax),

2. den Parasit der Febris quartana (= Plasmodium malariae s. Laverani),

3. den Parasit der Febris tropica (= Plasmodium praecox).



Fig. 1.
TERTIANFIEBER-PARASIT.
Ringformen verschiedener Größe, oben ein getüpfelter Erythrocyt, unten ein Lymphocyt. Färbung nach Manson.

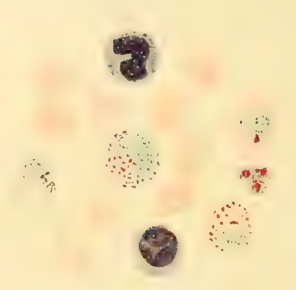


Fig. 2.
TERTIANFIEBER-PARASIT.
Halberwachsene Formen, teilweise mit der für den Tertianparasiten charakteristischen Tüpfelung der Blutkörperchen. Oben und unten je ein Leukocyt, rechts Blutplättchen. Färbung nach Giemsa.



Fig. 5.
TERTIANFIEBER-PARASIT.
Links ein freier männlicher, rechts ein noch nicht fertig gebildeter weiblicher Gamet, in der Mitte ein polynukleärer Leukocyt. Färbung nach Giemsa.

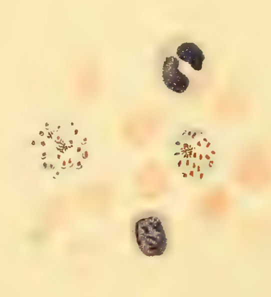


Fig. 6.
TERTIANFIEBER-PARASIT.
Rechts eine noch geschlossene, links eine schon zerfallene Teilungsform, oben und unten je ein Leukocyt. Färbung nach Giemsa.

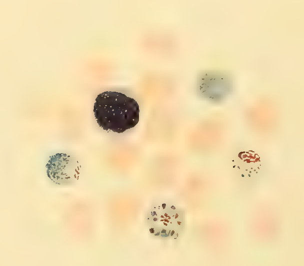


Fig. 9.
QUARTANFIEBER-PARASIT.
Links freier weiblicher Gamet, rechts ein noch nicht freier männlicher Gamet, unten eine Teilungsfigur, links oben ein mononukleärer Leukocyt, rechts oben ein metachromatisch gefärbter Erythrocyt. Färbung nach Giemsa.

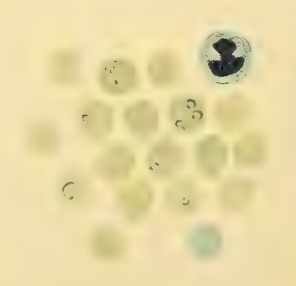


Fig. 10.
TROPENFIEBER-PARASIT.
Kleine und mittlere Tropenringe. Links oben ein Erythrocyt mit basophiler Körnung, rechts oben ein polynukleärer Leukocyt, rechts unten ein metachromatisch gefärbter Erythrocyt. Färbung nach Manson.



Fig. 3.
TERTIANFIEBER-PARASIT.
»Zerrissene« Formen des halberwachsenen Parasiten. Färbung nach Manson

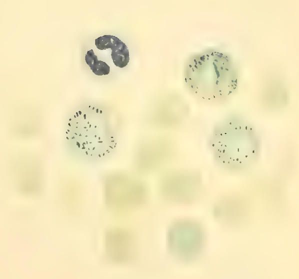


Fig. 4.
TERTIANFIEBER-PARASIT.
Erwachsene Formen, rechts ein freier Gamet, oben ein Leukocyt, unten ein metachromatisch gefärbter Erythrocyt. Färbung nach Manson.



Fig. 7.
QUARTANFIEBER-PARASIT.
Ringformen verschiedener Größe, rechts oben eine eosinophile Blutzelle, unten ein polychromatisch gefärbter Erythrocyt. Färbung nach Giemsa.



Fig. 8.
QUARTANFIEBER-PARASIT.
Bandformen des halberwachsenen und erwachsenen Parasiten. Links ein Leukocyt, rechts oben ein metachromatisch gefärbter Leukocyt, rechts unten Blutplättchen.
Färbung nach Manson.



Fig. 11.
TROPENFIEBER-PARASIT.
Große Tropenringe und Gameten in Halbmond- oder Spindelform. Färbung nach Giemsa.

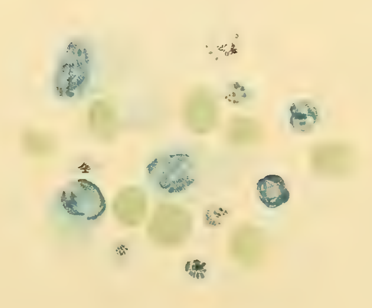
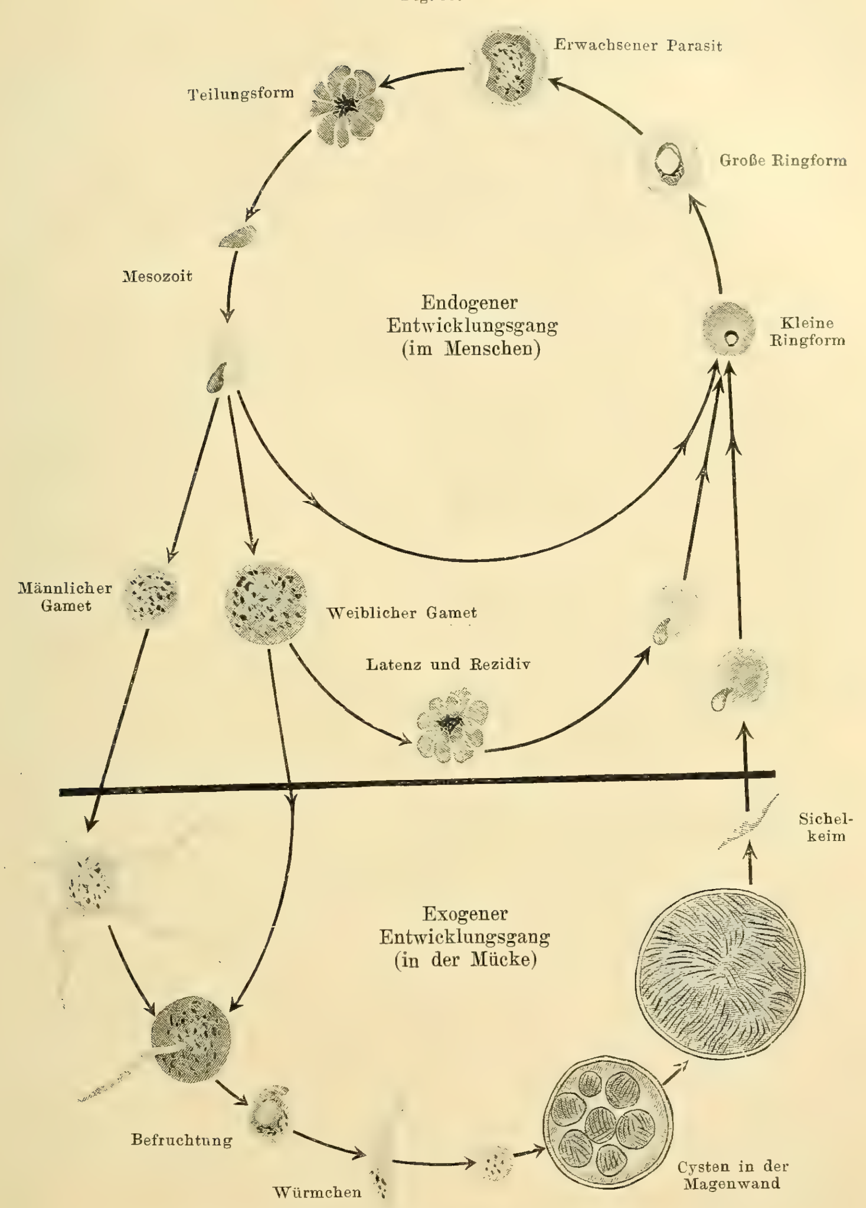


Fig. 12.
TROPENFIEBER-PARASIT.
Teilungsformen, zum Teil schon zerfallen. Ausstrich aus dem Organsaft der Milz.
Färbung nach Manson.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

Fig. 99.



Schematische Darstellung des Entwicklungsganges der Malariaparasiten.
(Beispiel: Tertianparasit.)

Der Entwicklungsgang der Malariaparasiten im menschlichen Blut.

Die Entwicklung läßt sich am besten in Ausstrichpräparaten des Blutes verfolgen, die entweder mit einfacher Methylenblaulösung nach

Manson oder aber mit einem besonderen Chromatindarstellungsverfahren nach *Romanowsky* bzw. *Giemsa* (s. Anhang) gefärbt sind (s. Tafel II). Im ungefärbten lebenden Präparate, im hängenden Tropfen betrachtet, treten die Einzelheiten der Formen viel weniger deutlich in Erscheinung, so daß der Ungeübte sie leicht übersehen könnte. Zur Stellung der Diagnose genügt die Färbung nach *Manson* vollkommen. Man kann in Präparaten, die in richtiger Weise nach dieser Methode hergestellt sind, auch Einzelheiten zur Darstellung bringen. Die nachfolgende Beschreibung bezieht sich daher zunächst auf die im einfach gefärbten Präparat sichtbaren Formen.

Der Tertianfieberparasit.

1. Der Parasit der Febris tertiana erscheint in seiner jüngsten Form der endogenen Entwicklung als eiförmiges, ovales Körperchen, das in seinem Durchmesser etwa dem sechsten Teil des befallenen Erythrozyten entspricht, kurze Zeit darauf aber als feiner Ring von etwa doppelter Größe. Diese Ringform, die als „kleiner Tertianring“ bezeichnet wird, hebt sich bei richtiger Färbung trotz ihrer Zartheit durch ihre blaue Farbe scharf von dem grünlich-gelben Plasma des Blutkörperchens ab. Sie kann von verschiedenem Aussehen sein. Entweder ist die eine Hälfte des Ringes sehr fein und mit einer knopfartigen Verdickung versehen, während die andere gegenüberliegende Hälfte dicker und von mondsichelähnlicher Gestalt ist, oder aber diese „Siegelringform“ ist weniger deutlich ausgeprägt und der Ring in allen seinen Teilen mehr gleichmäßig. Durch Verzerrungen, die bei der Präparation leicht entstehen, können diese Formen mehr oder weniger verändert erscheinen (Papierdrachen-, Kaulquappenformen usw.).

Kleine Tertianringe.

Diese jungen Formen des Tertianparasiten sind dann im Blute des Kranken zu finden, wenn der Fieberanfall gerade seinen Höhepunkt erreicht oder aber eben überwunden hat (s. das Schema in Fig. 100). Von diesem Zeitpunkt an wächst der Parasit, wobei auch gleichzeitig das befallene Blutkörperchen bis etwa zur doppelten Größe an Umfang zunimmt. Dieses Verhalten des Blutkörperchens ist, wie vorweg betont sein mag, für die Febris tertiana charakteristisch, denn der Parasit des Quartanfiebers, der sich in seiner Form während dieses Entwicklungsstadiums von demjenigen des Tertianfiebers kaum unterscheiden läßt, bewirkt niemals eine Vergrößerung der von ihm befallenen Blutzelle.

Große Tertianringe.

Etwa 24 Stunden nach dem Fieberabfall sieht man die sogenannten „großen Tertianringe“, die in allen Dimensionen wesentlich größere, aber auch unregelmäßigere Gebilde darstellen, als die kleinen Ringe. Neben der Ringform weisen die Tertianparasiten um diese Zeit aber sehr häufig auch andere unregelmäßige Formen auf, die sich mit Amöbenformen sehr gut vergleichen lassen. Jetzt sind die Parasiten auch deutlich mit braunen oder schwarzen Pigmentstippchen durchsetzt, welche Zeichen der Zerstörung des Blutkörperchens sind.

Immer weiter wächst der Parasit auf Kosten des nunmehr regelmäßig stark vergrößerten und im Vergleich zu parasitenfreien Erythrozyten blasser erscheinenden Blutkörperchens, dessen freier Plasmarest immer kleiner wird. Nach 36 Stunden sieht man Ringformen nicht mehr, nach etwa 40 Stunden füllt der Parasit als ovale oder unregelmäßig eckige Scheibe fast vollständig das Blutkörperchen aus. Das Pigment hat sich um diese Zeit zu einem Klumpen gesammelt, der entweder als runde Masse in der Mitte des Parasiten liegt oder aber radspeichenförmig an-

Fig. 100.

Quartana

Beispiel der Körpertemperatur	I. Anfallstag	Fieberfreier Tag	Fieberfreier Tag	II. Anfallstag
41° C	b			b
	Hitze			Hitze
	Frost Schweiß			Frost Schweiß
37° C	a c	d	e	a c

Tertiana

	I. Anfallstag	Fieberfreier Tag	II. Anfallstag	Fieberfreier Tag
41° C	b		b	
	Hitze		Hitze	
	Frost Schweiß		Frost Schweiß	
37° C	a c	d	a c	d

Tropica

	I. Anfall		II. Anfall	
	I. Tag	II. Tag	III. Tag	IV. Tag
41° C		b d		b d
		c	Fieberfreie Zeit zwischen 2 Anfällen	c
			e	
37° C	a			a

Schematische Darstellung des Zusammenhangs des Fieberverlaufs mit den Entwicklungsstadien der Malariaparasiten im menschlichen Blut.

Teilungsformen.

geordnet ist. Allmählich schickt sich nun der Parasit zur Teilung an. Zunächst bekommt der Rand eine gelappte Form, und dann wird die Bildung von Segmenten auch im Innern deutlicher: es entsteht die so charakteristische Maulbeerform (Morulaform), die der Größe nach etwa den $1^1/_2$fachen Durchmesser eines Erythrozyten aufweist. Der Parasit besteht nunmehr aus etwa 15—20 einzelnen ovalen Teilen, welche die jungen Parasiten darstellen, nach Platzen des sie als Hülle umgebenden Blutkörperchens frei werden und von neuem Blutkörperchen infizieren. Das Pigment wird bei diesem Teilungs- oder Merulationsvorgang*) ausgestoßen und später von Leukozyten aufgenommen.

Mit diesem Befunde, der 48 Stunden nach Beginn des ersten Anfalles vorliegt, geht klinisch der Beginn des zweiten Anfalles parallel, d. h. während des neuen Fieberanstieges findet man vorwiegend Formen des Parasiten, die auf die Teilung hinweisen, auf der Höhe des Fiebers die frei ausschwärmende junge Parasitengeneration. Danach wiederholt sich derselbe Entwicklungszyklus. Die einzelnen Parasiten entwickeln sich nun jedoch nicht auf die Stunde gleichmäßig in allen ihren Phasen, sondern bei dem einen kommt es etwa einige Stunden früher zur Teilung, als bei dem andern und demnach sind auch die anderen Entwicklungsstadien der einzelnen Parasiten zu genau derselben Zeit nicht immer gleich weit fortgeschritten. Daraus erklärt sich, daß man z. B. auf der Fieberhöhe neben Ringformen noch ungeteilte, aber dicht vor der Teilung stehende Plasmodien sieht. Immerhin läßt sich aus denjenigen Stadien der Parasiten, die man bei Durchmusterung eines Blutpräparats in der größten Mehrzahl findet, sehr wohl ein Schluß ziehen auf das zur Zeit der Blutentnahme vorliegende Stadium des klinischen Anfalles.

Gameten.

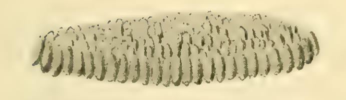
Neben den bisher beschriebenen asexualen Formen (Schizonten) des Tertianparasiten findet man im Blute des Malariakranken noch andere Formen, die man als sexuale bezeichnet hat. Diese Formen, „Sphären" oder „Gameten" genannt, kommen während aller Stadien des klinischen Verlaufes des Tertianfiebers vor und gleichen bis zu einem gewissen Grade erwachsenen asexualen Parasiten. Es sind runde oder ovale, bei der Mansonfärbung blau erscheinende Scheiben, die bis etwa doppelt so groß sein können, als ein rotes Blutkörperchen. Sie lassen entweder noch einen schmalen Saum eines Blutkörperchens an ihrer Peripherie erkennen oder aber sie sind völlig frei. Ihr Pigment ist ganz gleichmäßig über das ganze Gebilde verteilt; von den beschriebenen Anzeichen der beginnenden Teilung, die gleich große asexuale Parasiten nie vermissen lassen, findet man keinerlei Andeutung. Weiter unten werden wir diese Gebilde in ihrem Aussehen und ihrer Bedeutung näher zu besprechen haben. Es sei hier nur erwähnt, daß *Schaudinn*, als er das Blut desselben Malariakranken in kurzen Zeiträumen mehrfach untersuchte, die Verwandlung dieser Gameten in Teilungsformen und deren Zerfall beobachtet hat. Die aus den Teilungsformen entstehenden jungen Parasiten machen dann den oben skizzierten Entwicklungsgang durch. *Schaudinn* erklärt durch diese Rückbildung der Geschlechtsformen in geschlechtslose Formen das Auftreten der Rezidive (s. Fig. 99).

---

*) Der häufig hier gebrauchte Ausdruck „Sporulation" ist zu verwerfen, weil er leicht den Eindruck erwecken könnte, daß die Sporulation in irgendwelchen Beziehungen zur „Sporogonie" stände.

Fig. 101.

Culex.





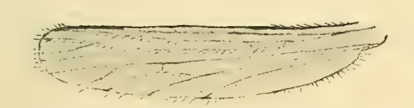
Die Eier werden zusammenhängend (in „Schiffchen") abgelegt.



Die Larve hängt fast senkrecht zur Wasseroberfläche.



Der Leib der sitzenden Mücke steht parallel zur Wandfläche. Haltung gekrümmt.



Die Flügel der meisten Arten sind ungefleckt.



Die Palpen sind beim Weibchen (♀) sehr kurz, beim Männchen (♂) länger als der Rüssel.

Anopheles.



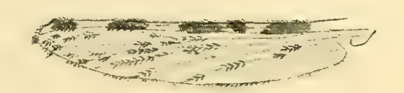
Die Eier werden einzeln abgelegt.



Die Larve liegt parallel zur Wasseroberfläche.



Der Leib der sitzenden Mücke steht zur Wandfläche in einem Winkel von etwa 45^0. Haltung gerade.



Die Flügel der meisten Arten sind gefleckt.



Die Palpen sind bei beiden Geschlechtern annähernd gleich lang, etwa so lang wie der Rüssel.

Schematische Darstellung der Hauptunterschiede zwischen Culex und Anopheles.

Der Quartanfieberparasit.

2. Der Parasit der Febris quartana. Das Quartanfieber unterscheidet sich vom Tertianfieber klinisch bekanntlich dadurch, daß der Fieberanfall sich nicht nach 2 × 24, sondern nach 3 × 24 Stunden wiederholt. Schon daraus geht hervor, daß die Entwicklung des Quartanparasiten eine wesentlich langsamere sein muß. In ihren Jugendformen lassen sich die genannten beiden Parasitenarten voneinander nicht unterscheiden, die Ringformen des Quartanparasiten sehen genau so aus, wie diejenigen des Parasiten der Febris tertiana. Die Unterscheidung beider Arten ist aber möglich durch das Verhalten der Blutkörperchen. Sind parasitenhaltige Blutkörperchen deutlich vergrößert und blasser im Vergleich zu den nicht befallenen, so kann es sich nur um Tertiana, nicht um Quartana handeln.

Wenn der Quartanparasit plasmareicher wird, dann erscheint er in der Regel als bandförmiges Gebilde, das sich anfangs schmal und wenig pigmentiert, später breiter und sehr pigmentreich, quer durch das Blutkörperchen von einer Peripherie zur andern zieht und für den Kenner äußerst charakteristisch ist. Aber auch in diesem Stadium, das etwa 48 Stunden nach Beginn des Fieberanfalles angetroffen wird, ist der befallene Erythrozyt durch den Quartanparasiten weder vergrößert, noch auch entfärbt.

Die Entwicklung des Quartanparasiten weist niemals so unregelmäßige amöbenähnliche Formen auf, wie diejenige des Tertianaparasiten. Die Teilung geht in ganz analoger Weise vor sich, wie beim Tertianaparasiten. Der sich zur Teilung anschickende Schizont zeigt häufig die Gestalt einer Margaretenblume. Die Zahl der sich bei der Merulation bildenden jungen Parasiten beträgt beim Quartanparasiten 5—8 bis höchstens 12.

Gameten werden beim Quartanfieber ebenso beobachtet wie bei der Febris tertiana, nur erreichen sie nicht dieselbe Größe, sondern gehen in ihrem Durchmesser niemals über denjenigen eines roten Blutkörperchens hinaus. Dafür sind sie aber in der Regel stärker und gröber pigmentiert, als die Tertianagameten.

Der Tropenfieberparasit.

3. Der Parasit des Tropenfiebers ist von den bisher beschriebenen Parasiten in wesentlichen Punkten verschieden. Im Beginne der Fieberhöhe sehen wir hier ebenfalls Ringformen, die in Gestalt den kleinen Tertianringen gleich, doch noch schärfer gezeichnet und erheblich kleiner sind. Sie tragen stets die knopfförmige Verdickung des einen Ringteiles und werden „kleine Tropenringe“ genannt.

Während der Dauer des Fieberstadiums nehmen die Parasiten an Größe zu, ohne vorläufig ihre Gestalt zu ändern. Die „mittelgroßen Tropenringe“, die man gegen Ende der Fieberhöhe antrifft, haben einen Durchmesser, der etwa dem vierten oder dritten Teile des Erythrozytendurchmessers entspricht. Mitunter öffnet sich um diese Zeit die Ringform an der einen Stelle, so daß der Parasit eine hufeisenförmige Gestalt annimmt, zuweilen weist der Ring auch anstatt der einen zwei knopfartige Verdickungen auf, die sich dann gegenüberliegen. Vielfach sieht man an den mittelgroßen Tropenringen auch schon eine mondsichelähnliche Verdickung des dem Knopf gegenüberliegenden Ringabschnittes. Die letztgenannte Erscheinung bildet sich dann während der weiteren Entwicklung immer deutlicher aus und ist stark ausgeprägt bei den „großen Tropenringen“, die gegen Ende des Fieberabfalles

und in der fieberfreien Zeit in den Blutpräparaten vorwiegend sichtbar sind. Sie sind etwa $^1/_3$- oder $^1/_2$mal so groß wie ein rotes Blutkörperchen. Teilungsformen der Tropenfieberparasiten sieht man bei Ausstrichen aus dem peripheren Blut so selten, daß von manchen Forschern ihr Vorkommen im zirkulierenden Blut geleugnet wird. Um so zahlreicher sind sie aber in Ausstrichpräparaten aus Milz, Knochenmark und Gehirn zu finden. Sie erscheinen als runde Scheiben von etwa $^1/_3$ bis $^1/_2$ Erythrozytendurchmesser und lassen einen oder zwei Pigmentklumpen im Innern erkennen. Bei ihrem Zerfall lösen sich diese Teilungsformen in etwa 20—25 junge Parasiten auf, die der Form nach den jüngsten Tertianparasiten sehr ähnlich, doch wesentlich kleiner als diese sind.

Kleine Tropenringe trifft man in demselben Präparat meist nur vereinzelt an, die mittleren Ringe häufiger, die großen Tropenringe kommen fast immer in großer Anzahl zur Beobachtung. Nicht selten sieht man bei Tropica, daß ein und dasselbe Blutkörperchen gleichzeitig mit mehreren Parasiten infiziert ist.

Die im Blute des Tropenfieberkranken vorkommenden sexualen Formen des Parasiten haben meist die Gestalt von Halbmonden. Dieselben weisen abgerundete Enden auf und zeigen in ihrer Mitte stäbchen- oder klumpenförmig angeordnetes Pigment. Bei der einfachen Methylenblaufärbung erscheint die Mitte weniger intensiv gefärbt, als die beiden Polenden, an denen sich das Plasma hauptsächlich angehäuft hat. Die Größe der Halbmonde übertrifft, wenn man den Längsdurchmesser als Maßstab wählt, diejenige der Blutkörperchen oft um das Doppelte. Sie erscheinen meist frei, doch sieht man zuweilen den Rest des Blutkörperchens auf der konkaven Seite noch als matt gefärbtes Gebilde angedeutet (Tafel II, Fig. 11). Wenn die Halbmonde eine spindelförmige und später eine mehr runde Gestalt annehmen, dann entstehen Gebilde, die in der Form und Färbung den Tertian- und Quartangameten ähneln, aber kleiner sind, als diese. Diese Formen werden aber seltener beobachtet, als die Halbmondformen.

Feinere Struktur der Malaria-parasiten.

Gehen wir nun kurz auf die feinere Struktur der Malariaparasiten ein! Der Unterschied zwischen Plasma und Kernsubstanz läßt sich nur deutlich machen bei Anwendung der von *Romanowsky* angegebenen und neuerdings von *Giemsa* zu einer praktisch brauchbaren Methode modifizierten Chromatinfärbung. Auf die Methodik derselben wird im Anhang näher eingegangen werden. Bei Benutzung dieser Methode erscheint das Plasma der Parasiten blau, das Chromatin (Kernsubstanz) leuchtend rot, die roten Blutkörperchen rosa, während die Leukozyten je nach ihrer Art bald mehr eine blauviolette Färbung annehmen, bald vorwiegend rot gefärbt (eosinophile Leukozyten) erscheinen.

Die Färbung zeigt uns, daß bei den Ringformen das Chromatin in der knopfartigen Anschwellung liegt, welche sich als rotes Korn von dem blau gefärbten Ring scharf abhebt. Bei den jüngsten plasmaarmen Formen der Parasiten nimmt das Chromatin als scharf begrenzte ovale Masse die schmälere Seite des eiförmigen Parasiten ein und das Plasma schließt sich an diese als blaugefärbte Sichel auf der breiteren Seite an. Das Chromatin ist nun aber nicht immer an einem Punkte angehäuft, sondern kommt auch in Form von mehreren Stäbchen angeordnet vor.

Bei den älteren Formen des Tertian- und Quartanparasiten tritt das Chromatin zunächst in unregelmäßiger Verteilung auf, in den weiteren Stadien kann man jedoch verfolgen, wie es sich zu einem Haufen zusammenzieht und wie diese in der Mitte liegende Chromatinmasse sich dann später in zunächst zwei, dann mehrere Teile teilt. Dieser „Kernzerschnürungsvorgang" ist der Ausdruck einer echten Mitose. Er geht der Merulation des Parasiten stets voraus und tritt beim Tertianaparasit etwa 12 Stunden, bei dem Quartanaparasit etwa 24 Stunden vor Beginn des neuen Anfalles ein.

In den Gameten kann die Menge des Chromatins eine verschiedene sein. Man trifft Formen, bei denen die Kernsubstanz in ziemlich reichlicher Menge in einem schwach gefärbten Plasma und andrerseits solche, bei denen geringe Mengen Chromatin in einem stark gefärbten Plasma liegen. Auch bei den Halbmonden und Sphären des Tropenfieberparasiten kann man diese beiden Formen beobachten. Die chromatinreichen Gameten sind die männlichen und werden auch „Mikrogametozyten" genannt, während die chromatinarmen Formen weiblichen Geschlechtes sind und auch „Makrogameten"*) heißen.

Beobachtung der lebenden Parasiten.

Es erübrigt nun, diejenigen Bilder kurz zu schildern, die wir bei Beobachtung der lebenden Parasiten im hängenden Tropfen sehen können. Wenn man frisches Blut eines an Febris tertiana Leidenden nach Verdünnung mit physiologischer (0·85%iger) Kochsalzlösung mittelst der Ölimmersion des Mikroskops untersucht, so erscheinen die jüngsten Formen des Parasiten („Merozoiten" nach *Schaudinn* und *Lühe*, „Sporen" nach *Ross*) im Innern des Blutkörperchens als feinste, helle, rundliche vakuolenähnliche Flecke ohne besonders charakteristische Eigenschaften. Leichter zu erkennen und mit Sicherheit als Malariaparasiten zu bestimmen sind diese Gebilde aber erst, wenn deutlich amöboide Bewegungen bemerkbar sind und wenn Pigmenthäufchen in ihrem Innern auftreten.

Wenn der Parasit in einem späteren Stadium zur Beobachtung kommt, also als erwachsener Parasit („Schizont" nach *Schaudinn* und *Lühe*), kann man deutlich sehen, wie das befallene Blutkörperchen gegenüber den anderen größer geworden und abgeblaßt ist; der Parasit erscheint jetzt als graue, etwa die Hälfte des Blutkörperchens einnehmende, in seinen Konturen sich schwach bewegende Masse, die im Innern reichliches, in deutlicher Bewegung befindliches Pigment enthält. Das Chromatin ist als solches nicht erkennbar, häufig läßt jedoch ein im Innern des Parasiten erscheinender, stärker lichtbrechender Fleck den Ort der Kernsubstanz vermuten. Parasiten, die sich zur Teilung anschicken, lassen die schon beschriebene Zusammenziehung des Pigments erkennen, die sich bildenden jungen Parasiten erscheinen als kleine, ovale, hellglänzende Flecke im grauen Plasma des nunmehr fast das ganze Blutkörperchen einnehmenden Parasiten. Wenn die jungen Parasiten fertig gebildet sind, sieht man das Blutkörperchen platzen und die neuen Parasiten in das Blut ausschwärmen, während der Pigmentklumpen ausgestoßen wird.

Die Entwicklung des Quartanparasiten gibt im hängenden Tropfen, abgesehen von den bereits früher erwähnten Abweichungen, entsprechende

*) In konsequenter Befolgung der von einer internationalen Kommission festgelegten biologischen Nomenklaturgesetze, die namentlich von den Zoologen streng durchgeführt werden, müßte es „Makrogametozyten" heißen, denn die Geschlechtsformen vor der Reifung werden durch Hinzufügung der Endung „zyt bezeichnet.

Bilder. Die amöboiden Bewegungen treten hier weniger deutlich zutage, dafür ist aber der Parasit als solcher infolge seines größeren Pigmentgehaltes deutlicher sichtbar.

Die Erkennung der Tropenfieberparasiten in ungefärbtem Zustande ist sehr schwierig. Dies liegt hauptsächlich daran, daß Pigment bei den jüngeren Ringformen ganz fehlt und auch bei den großen Ringen erst spät und nur in geringen Mengen sichtbar ist. Wenn Halbmonde oder Sphären in dem untersuchten Blut enthalten sind, lassen sich diese natürlich verhältnismäßig leicht auffinden. Diese Gebilde findet man aber gewöhnlich nur dann, wenn das Tropenfieber bereits längere Zeit besteht.

Geißelbildung.

Besonders interessante Erscheinungen kann man nun bei der Betrachtung der lebenden Gameten aller drei Parasiten beobachten. Im Gegensatz zu dem fast ruhig liegenden Pigment der asexualen Formen sieht man bei den Gameten das über das ganze Gebilde gleichmäßig verteilte Pigment in sehr lebhafter, „schwärmender“ Bewegung. Man kann weiterhin beobachten, wie zu einer bestimmten Zeit einzelne der freien Gameten von krampfartigen Zuckungen befallen und hin- und hergeworfen werden. Aus ihrer Peripherie sieht man dann etwa 4—6 lange, dünne Geißelfäden hervorschießen, die sehr lebhaft beweglich sind, die in ihre Nähe kommenden Blutkörperchen peitschend in Bewegung setzen, sich schließlich losreißen und mit großer Geschwindigkeit durch das Gesichtsfeld schwimmen. Die Bedeutung dieser Geißeln, welche nichts anderes sind, als Spermatozoen der männlichen Gameten, wird uns weiter unten beschäftigen, da sie bereits zum exogenen Entwicklungsgang der Malariaparasiten gehören. Es soll in diesem Zusammenhang nicht unerwähnt gelassen werden, daß *Laveran* durch diese sexualen, mit Geißeln versehenen Parasiten in seinen ungefärbten Präparaten zuerst auf die Malariaparasiten aufmerksam wurde.

Der Entwicklungsgang der Malariaparasiten in der Stechmücke.

Exogener Entwicklungsgang der Malariaparasiten.

Während die bisher skizzierte ungeschlechtliche Entwicklung der Malariaparasiten und die Bildung der sexualen Formen (Gameten) im menschlichen Blute vor sich geht, erfolgt ihre geschlechtliche Entwicklung in der Stechmücke, die nach der Auffassung der Zoologen als „eigentlicher Wirt“ zu betrachten ist im Gegensatz zum Menschen, welcher der „Zwischenwirt“ ist.

Als Überträger der menschlichen Malaria kommen unter den Stechmücken, wie wir durch *Kochs* und *Grassis* Forschungen wissen, nur die Arten des Genus Anopheles in Betracht. Wir müssen deshalb, bevor wir uns mit der Entwicklung der Malariaparasiten in der Mücke beschäftigen, kurz diese Mückenart betrachten. Das Genus Anopheles gehört ebenso wie das ihm sehr nahestehende Genus Culex zu der Unterklasse „Culicidae“ der Dipteren. Die Gattung Culex, zu der unsere gewöhnlichsten Steckmückenarten gehören, kann bei oberflächlicher Betrachtung leicht mit den Anopheles verwechselt werden und muß deshalb vergleichsweise in diese Beschreibung mit aufgenommen werden.

Unterschiede zwischen Anopheles und Culex.

Die Hauptunterschiede, welche an der ausgewachsenen Mücke bei den genannten beiden Arten zu finden sind, ergibt die Untersuchung des Kopfes und im besonderen des Stechapparates (s. Fig. 101). Bekanntlich ist der hohlnadelförmige Stachel der Stechmücken von einer aus

2 Lippen bestehenden und aufklappbaren Scheide umgeben, die für gewöhnlich den Stachel ganz verdeckt. Zu beiden Seiten dieses eigentlichen Stechapparates sitzen die beiden Taster oder Palpen, die mit borstenartigen Haaren besetzt sind. Von diesen wiederum nach außen gehend stoßen wir auf das Fühler- oder Antennenpaar. Letztere bestehen aus 15 Gliedern, deren jedes an seiner Wurzel einen Kranz von beim Weibchen kurzen, beim Männchen langen Haaren trägt. Die Männchen, die bei beiden Arten kleiner und zarter gebaut sind, als die Weibchen, lassen sich also durch die Fiederung der Antennen leicht erkennen.

Bei der Gattung Culex sind beim Männchen (♂) die Palpen $1^1/_2$mal so lang als der Rüssel, während das Weibchen (♀) nur sehr kurze Palpen von etwa dem achten Teil der Rüssellänge hat. Bei der Gattung Anopheles dagegen ist die Länge der Palpen bei beiden Geschlechtern die gleiche, sie entspricht ziemlich genau derjenigen des Rüssels. Außer diesen prägnanten Unterscheidungsmerkmalen bietet noch die nach dem Adernetz bestimmbare Fleckung der Flügel gewisse Kennzeichen, die namentlich zur Bestimmung der einzelnen Anopheles- bzw. Culexarten herangezogen werden; fast sämtliche Anophelesarten haben gefleckte Flügel, während die Culexarten mit nur wenigen Ausnahmen Flecken auf den Flügeln nicht besitzen. Auch die Ringelung der Beine kann bei der Artbestimmung verwertet werden, immerhin sind aber diese Kennzeichen von praktisch geringerer Wichtigkeit und sollen deshalb hier nicht näher erörtert werden. Wir haben aber noch andere Merkmale, die uns die Trennung des Anopheles vom Culex ermöglichen. Wenn man Exemplare beider Arten an der Zimmerdecke oder an einer Wand sitzen sieht, so fällt folgendes sehr charakteristische Verhalten auf: der Culex hält seinen Körper fast parallel der Wandfläche, während der Leib des Anopheles etwa in einem Winkel von 45° zu ihr steht. Bei Culex ist außerdem der Thorax gegen den Unterleib winklig abgebogen, während beim Anopheles Leib und Thorax eine gerade Linie bilden. Unterschiede in der Haltung kann man auch bei den Larven beobachten: hier schwimmen die Anopheleslarven fast der Wasseroberfläche parallel, während die Culexlarve von der Wasseroberfläche nach abwärts hängt. Der Grund für diese Verschiedenheit liegt in der Länge des Atmungsrohres und in dessen Stellung zum Körper der Larve.

Übertragung der Malaria durch Anopheles.

Für die Übertragung der menschlichen Malariaparasiten kommt, wie bereits erwähnt, nur das Genus Anopheles in Betracht, von diesem aber aller Wahrscheinlichkeit nach, wenn auch nicht in demselben Grade, alle Unterarten. Nur die Weibchen der Stechmücken saugen Blut, die Männchen leben ausschließlich von vegetabilischer Nahrung, namentlich Früchten. Nun sind aber nicht alle Formen der Malariaparasiten, die wir im menschlichen Blut kennen gelernt haben, geeignet, in der Mücke einen weiteren Entwicklungsgang durchzumachen. Wenn die Mücke von einem Malariakranken zu einer Zeit Blut saugt, in der dieser nur ringförmige Parasiten in seinem Blut hat, so werden diese sehr bald in der Mücke zugrunde gehen und die Mücke wird nicht imstande sein, einen anderen Menschen durch ihren Stich mit Malaria zu infizieren. Nur wenn sie diejenigen Formen der Parasiten in sich aufgenommen hat, die wir unter dem Namen „Gameten“ kennen gelernt haben, tritt eine Weiterentwicklung der Parasiten in der Stechmücke

ein. Die Gameten sind, wie schon ihr Name besagt (von γαμέω = erzeugen), dazu berufen, die geschlechtliche Fortpflanzung der Malariakeime in der Mücke zu gewährleisten. Diejenigen Formen der Gameten, welche bei der Doppelfärbung reichliche Mengen Chromatin und ein nur schwach färbbares Protoplasma führen, sind die männlichen, die chromatinärmeren und in ihrem Plasma gut färbbaren Formen die weiblichen Gameten. Erstere sind es, bei denen sich die oben beschriebene Geißelbildung beobachten läßt. Die Geißelfäden, die vorwiegend aus Chromatin bestehen, werden auch Mikrogameten genannt. Sie entsprechen den Spermatozoen höher organisierter Lebewesen, denn sie dringen, nachdem sie sich von dem sie bildenden Gameten losgerissen haben, in die weiblichen Formen ein und befruchten diese. Für die männlichen Gameten wird vielfach die Bezeichnung „Mikrogametozyt", für die weiblichen der Name „Makrogamet" gebraucht. Die männlichen Halbmonde des Tropenfieberparasiten, die vor den weiblichen wiederum durch ihren Chromatinreichtum ausgezeichnet sind, verwandeln sich vor der Geißelbildung in runde Sphären, ebenso tun dies die weiblichen Halbmonde vor der Befruchtung.

Entwicklung der Parasiten in der Mücke.

Die weitere Entwicklung der menschlichen Malariaparasiten in der Mücke gestaltet sich nun folgendermaßen. Nachdem im Magen der Mücke, in den das vom Malariakranken aufgesogene Blut gelangt, durch die Geißeln die Befruchtung der weiblichen Gameten vor sich gegangen ist, nehmen letztere allmählich im Verlaufe von etwa 12 Stunden die Gestalt von Würmchen an. Diese Würmchen (nach *Schaudinn* und *Lühe* „Zygoten", „Oocysten" oder wegen ihrer Eigenbewegung „Ookineten" genannt) bohren sich durch die Magenwandung hindurch und bilden an dessen Außenwand kleine pigmentierte Cysten, die in ihrer Größe nach 48 Stunden etwa der Hälfte eines roten Blutkörperchens entsprechen. Sie wachsen im Verlauf der nächsten Tage derartig, daß sie etwa das Sechsfache ihrer ursprünglichen Größe erreichen, und bilden dann in ihrem Innern Tochtercysten (nach *Schaudinn* und *Lühe* „Sporoblasten"). Im Inhalt dieser Tochtercysten entstehen etwa am 6. oder 7. Tage, nachdem die Mücke das infizierte Blut aufnahm, kleine Gebilde, die ihnen ein gestricheltes Aussehen geben und wegen ihrer sichelförmigen Gestalt als „Sichelkeime" („Sporozoiten") bezeichnet werden. Nach der Reifung dieser Gebilde platzen die Cysten, die Sichelkeime treten in die Leibeshöhle der Mücke aus und dringen von hier aus vermöge ihrer Beweglichkeit in die Speicheldrüsen ein.

Die Sichelkeime, die, aus den Cysten entleert, meist eine lanzettförmige Gestalt haben, sind etwa $1^1/_2$—2mal so lang, als der Durchmesser eines roten Blutkörperchens, und lebhaft beweglich. In ungefärbtem Zustande betrachtet zeigen sie ein graues, fein granuliertes Aussehen, bei der Färbung nach *Romanowsky-Giemsa* erkennt man in ihrer Mitte ein großes Chromatinkorn; das umgebende Protoplasma färbt sich an den Enden des Sichelkeims stärker, als in der Nähe des Chromatins.

Wenn man die Speicheldrüsen der Mücke vorsichtig frei präpariert und mit einem stärkeren Trockensystem des Mikroskops betrachtet, dann sieht man in den Drüsenläppchen die Sichelkeime meist in größeren Haufen zusammenliegen, so daß sie den Eindruck eines feinen Gitterwerkes machen, seltener liegen sie einzeln in einem Drüsenläppchen. Die mittleren Lappen der Speicheldrüsen sind meist viel stärker mit

Sichelkeimen besetzt, als die Seitenlappen. Wenn nun die Mücke einen bisher gesunden Menschen sticht, dann können durch den Stachel die in der Speicheldrüse sitzenden Sichelkeime in das Blut dieses Menschen übertragen werden, woselbst sie in die Erythrozyten eindringen und in ihnen den früher beschriebenen ungeschlechtlichen Entwicklungsgang durchmachen.

Die Entwicklung der Malariaparasiten in der Mücke, also von der Aufnahme der Gameten an gerechnet bis zur Ablagerung der Sichelkeime in der Speicheldrüse, dauert bei mittlerer Sommertemperatur (ca. 25° C) etwa 10 Tage, bei niedrigerer Temperatur geht sie entsprechend langsamer vor sich (14—18 Tage). Sinkt die Außentemperatur unter 15° C, so hört die Fortpflanzung und Entwicklung der Parasiten in der Mücke auf.

Klinische Erscheinungen der Malaria.

Das klinische Gesamtbild, besonders aber der Fiebertypus der Malariakrankheiten ist bekanntlich äußerst charakteristisch. Die an ganz bestimmten Tagen wiederkehrenden, mit steilem Anstieg beginnenden und ebenso steil abfallenden Fieberanfälle haben zu dem bezeichnenden Namen „Wechselfieber“ geführt. Das abgesehen von einer gewissen Mattigkeit nach Beendigung des Anfalls ungestörte Wohlbefinden der Patienten in der fieberfreien Zeit und das Fehlen jeglicher sonstigen Krankheitserscheinungen außer einer akuten Milzvergrößerung und dem schon skizzierten Blutbefunde charakterisieren das Leiden als eine ausgesprochene Krankheit des Blutes.

Dem eigentlichen Anfall gehen häufig, aber keineswegs immer gewisse Vorboten voraus, die in allgemeinen Beschwerden, wie Mattigkeit, Kopfschmerz, Gefühl der Schwere in den Gliedern bestehen. Mitunter beginnt die Krankheit ganz plötzlich mit einem starken Schüttelfrost, an den sich dann das Stadium des hohen Fiebers anschließt. Der Abfall der Temperatur erfolgt meist unter starkem Schweißausbruch.

Auffallend ist die eigenartige graugelbe Hautfarbe der Malariakranken, die sich schon nach wenigen Anfällen einstellt. Sie ist ein Zeichen dafür, daß durch den massenhaften Zerfall von roten Blutkörperchen, der bei jedem Anfall eintritt, sehr rasch eine hochgradige Anämie entsteht. Werden die Malariafieber nicht behandelt, so wiederholen sich die Anfälle regelmäßig in den durch die Parasitenentwicklung bestimmten Zeiten. Allmählich werden sie jedoch kürzer und schließlich hören sie auch ganz auf, wenn der befallene Organismus seine Immunität ausgebildet hat. Ehe es aber zu einer solchen Selbstheilung kommt, leidet der Gesundheitszustand des Kranken erheblich. Es entstehen außer einer hochgradigen Blutarmut, wobei der Hämoglobingehalt des Blutes um 40—50% herabgesetzt sein kann, Schwellungen der Milz und Leber, der Patient magert stark ab, ist äußerst matt und zeigt Symptome allgemeiner Schwäche, Ödeme an den Füßen usw. Wir haben dann das Bild der chronischen Malariakachexie vor uns.

Wenn die kurzen 6—8 Stunden währenden Fieberanfälle von nur einem fieberfreien Tage unterbrochen sind, also sich alle 48 Stunden wiederholen, haben wir es mit der Febris tertiana zu tun, wenn sie aber alle 72 Stunden wiederkehren, also 2 fieberfreie Tage zwischen den einzelnen Anfällen lassen, liegt eine Febris quartana vor. Bekanntlich tritt der Fieberanstieg des neuen Anfalls nicht immer genau zu derselben Tagesstunde ein, wie derjenige des vorigen; er beginnt vielmehr häufig um wenige Stunden früher oder aber später. Derartige Fieber werden als

Febris (tertiana bzw. quartana) anteponens bzw. postponens bezeichnet; ihr Zustandekommen erklärt sich aus dem oben Gesagten leicht dadurch, daß die Entwicklung der meisten im Blute vorhandenen Parasiten bis zur Merulation bereits vor Ablauf voller 48 bzw. 72 Stunden gediehen (Febris anteponens) oder aber um diese Zeit noch nicht völlig beendet war (Febris postponens). *Febris ante- bzw. postponens.*

Bei Tertian- und Quartanfieber sind die Fieberkurven typisch und ähneln sich, wenn man Kurven von verschiedenen Menschen vergleicht, sehr, wenigstens solange, als es sich um frische Erkrankungen handelt, deren Verlauf durch Chininbehandlung noch nicht beeinflußt wurde. Über die Formen der Parasiten, die man in den einzelnen Phasen des Anfalles findet, war schon kurz gesprochen. Wir hatten gesehen, daß zu einer bestimmten Zeit die Parasiten, die man in dem durchmusterten Präparat findet, vorwiegend dasselbe Entwicklungsstadium aufweisen. Einzelne Parasiten, die der Mehrzahl gegenüber in der Entwicklung entweder etwas zurückblieben oder aber etwas voran sind, können den Allgemeineindruck des Präparats nicht ändern. Aus dem Blutbefunde kann man also auf das Stadium, in dem sich die Krankheit zur Zeit der Blutentnahme befand, Rückschlüsse ziehen. Das Fieber beginnt zur Zeit der Parasitenteilung (Merulation). Es kann kein Zweifel darüber sein, daß spezifische, von den Parasiten stammende Giftstoffe die Ursache für das Fieber sind, wie sie andrerseits die Allgemeinsymptome bedingen. Aber wir wissen zur Zeit noch nicht, ob die Gifte sezerniert werden oder von den Parasiten beim Zerfall, namentlich im Momente der Merulation geliefert werden. Die Spezifizität der Gifte wird bewiesen durch die Spezifizität der Fieberkurve. Diese wird nicht allein durch die Vermehrung der Parasiten bedingt, denn auch dann, wenn durch Chinin die Entwicklung der Parasiten gestört wird, nimmt die Fieberbewegung ihren gesetzmäßigen Verlauf.

Es gibt Malariafieber, bei denen täglich ein Anfall eintritt. Diese „Febris quotidiana“ wurde früher für eine besondere Form der Malaria gehalten, heute wissen wir aber, daß sie nur eine klinisch besondere Form des Tertian- oder auch des Quartanfiebers ist. Wenn nämlich dasselbe Individuum zweimal mit Tertianparasiten infiziert ward, derart, daß die zweite Infektion der ersten nach 24 Stunden folgte, dann müssen im Blute naturgemäß zwei Parasitengenerationen vorhanden sein, deren Entwicklungsgang in seinen einzelnen Phasen immer um 24 Stunden differiert. Die zweite Parasitengeneration wird also 24 Stunden nach der ersten zur Merulation kommen und demgemäß zu dieser Zeit einen neuen Fieberanfall auslösen. Nach abermals 24 Stunden wird wieder durch die erste Generation ein Anfall ausgelöst und so geht es fort. Wir haben hier also eine „Febris tertiana duplex“ vor uns. *Febris quotidiana.*

Ebenso kann ein Quotidianfieber durch Quartanparasiten hervorgerufen werden, wenn zufällig 3 verschiedene Generationen derselben in Zwischenräumen von je 24 Stunden demselben Individuum eingeimpft werden („Febris quartana triplicata“). Letzteres ist allerdings seltener, als die Doppelinfektion mit Tertianparasiten. Daß das Quotidianfieber keine ätiologisch besondere Form der Malaria ist, davon kann man sich durch genaue Untersuchung des Blutes überzeugen. Bei der Febris tertiana duplex findet man, wenn man von den als Nachzügler bzw. verfrühte Formen anzusehenden Formen absieht, nur immer Stadien

des Tertianparasiten, die um 24 Stunden auseinanderliegen und ebenso bei dem dreifachen Quartanfieber Stadien des Quartanparasiten, die in ihrem Alter 24 und 48 Stunden differieren. Formen, die zur Annahme eines besonderen Quotidianfieberparasiten berechtigten, gibt es nicht. Die Quotidianfieber entstehen nun keineswegs immer so, wie es eben angenommen wurde, durch Einimpfung einer neuen Parasitengeneration, sondern entwickeln sich auch dadurch, daß einzelne Parasiten bei der Teilung zurückbleiben, bis nach und nach eine neue Parasitengeneration vorhanden ist, deren Entwicklung in ihren einzelnen Phasen 24 Stunden später liegt, als diejenige der ersten Generation.

Daß es übrigens auch Mischinfektionen mit verschiedenen Parasitenarten gibt, sei hier nur erwähnt. Wir werden später darauf zurückkommen.

Tropenfieber. Die Fieberkurve der Febris tropica ist häufig nicht so typisch, wie diejenige der bisher geschilderten Formen, aber sie ist auch, wenigstens in frischen, unbehandelten Fällen nicht so vielgestaltig, als man früher annahm. *Koch* zeigte, daß die Tropenfieberkurve eine wohl charakterisierte ist, wenn sie auch verschiedene Modifikationen aufweisen kann. Der Anstieg ist meist nicht so steil, wie beim Tertian- und Quartanfieber. Die Temperatur hält sich dann gewöhnlich 20 bis 30 Stunden auf der Höhe und weist in dieser Zeit nur eine tiefere oder mehrere flachere Einsenkungen auf. Der Abfall ist wieder ein ziemlich steiler. Der neue Anfall schließt sich meist nach Verlauf nur weniger fieberfreier Stunden an, mitunter aber kommt es überhaupt nicht zu einer Apyrexie, sondern der neue Anstieg der Temperatur beginnt, während noch vom vorherigen Anfall Fieber von etwa 38·5 oder 38° C besteht. Es ist in diesen Fällen ohne Blutuntersuchung unmöglich, sich über die einzelnen Stadien der Anfälle zu orientieren. Auch beim Tropenfieber kommen die typischen Kurven nur bei Neuerkrankungen zur Beobachtung, in älteren Fällen und in solchen, die bereits durch Chinin beeinflußt sind, verwischen sich die Charakteristica der Fieberschwankungen bedeutend, so daß man aus der Kurve allein ein klares Blld des Verlaufes nicht mehr erhalten kann.

Wenn man das Blut des Kranken während des etwa 4—12 Stunden dauernden Fieberanstieges und im Beginn der Fieberhöhe untersucht, dann findet man häufig gar keine Parasiten. Erst wenn schon mehrere Stunden hohes Fieber besteht, treten einige spärliche kleine Ringformen auf („kleine Tropenringe"). Etwa von der Mitte der Fieberhöhe ab bis zur Mitte des Fieberabfalles trifft man mittelgroße Ringformen und erst gegen Ende des Fieberabfalles und in dem kurzen fieberfreien Stadium die großen Tropenringe. Mitunter können letztere übrigens als Nachzügler während des neuen Fieberanstieges in geringer Zahl gefunden werden. Da die Teilung der Tropenfieberparasiten in den Kapillaren der Milz, Leber, des Knochenmarkes und des Gehirns vor sich geht, findet man nur im Blut dieser Organe Teilungsfiguren, im peripheren Blut gehört ein derartiger Befund zu den größten Seltenheiten. Die Menge der nachweisbaren Parasiten ist beim Tropenfieber, wie bereits erwähnt, im Vergleich zu den anderen Fieberformen meist eine sehr geringe, nur die großen Tropenringe trifft man in demselben Präparat häufig in größerer Anzahl an. Die geringe Zahl der Parasiten im zirkulierenden Blut ist besonders auffällig in Fällen, die klinisch die schwersten Symptome bieten. Dieses scheinbar paradoxe Phänomen kann

sich wohl nur dadurch erklären, daß die Parasiten sich beim Tropenfieber überhaupt mehr in den innern Organen anhäufen, als im peripheren Blut. In ganz besonders schweren Fällen von Tropenfieber, die schnell tödlich verlaufen, ist allerdings das Blut mitunter von Parasiten geradezu überschwemmt, man sieht hier fast jedes Blutkörperchen infiziert und findet nicht selten in einem und demselben Erythrozyt mehrere Ringformen.

Beim Tropenfieber sind die klinischen Erscheinungen meist viel schwerere, als wir sie bei der Febris tertiana und quartana kennen gelernt haben. Schüttelfrost tritt hier allerdings selten auf, dafür ist aber das Unbehagen der Patienten bei Beginn der Anfälle ein viel ausgesprocheneres. Während des Anfalles fallen die Kranken durch ihr stark gerötetes Gesicht und die brennend heiße, völlig trockene Haut auf. Besonders charakteristisch sind die äußerst heftigen Kopfschmerzen und die Schlaflosigkeit. Die Kranken sind sehr matt und klagen über starken Durst, Schmerzen im Rücken und in den Beinen sowie über Brechneigung. Milzschwellung wird bei Tropenfieberkranken nicht so regelmäßig gefunden, wie bei den anderen Fieberarten. Die Anämie kann schon nach wenigen Anfällen bedrohliche Grade annehmen, es kommt häufig zu ausgesprochener Herzschwäche. Von seiten des Verdauungsapparates wird über Darmstörungen geklagt, die nicht selten dysenterischen Charakter annehmen und das Krankheitsbild nicht unerheblich beeinflussen. Auch unstillbares Erbrechen wird beobachtet. Im Gebiete der Respirationsorgane komplizieren mitunter Pneumonieen und Pleuritiden die Krankheit. Schwere Erscheinungen bietet auch das Nervensystem dar. Bald sind ausgesprochene Delirien vorhanden, die sich bis zu Geistesstörungen steigern können, bald liegt der Kranke im schwersten Koma völlig apathisch da. Kinder werden vielfach von Krämpfen befallen.

Schwarzwasserfieber.

Einen besonderen Krankheitszustand, der den Malariafiebern und unter ihnen besonders dem Tropenfieber eigentümlich ist, bildet das Schwarzwasserfieber. Der Schwarzwasserfieberanfall beginnt mit einem starken, mehrere Stunden dauernden Schüttelfrost, während dessen die Temperatur steil in die Höhe geht. Äußerst heftiger Kopfschmerz und unstillbares Erbrechen stellen sich ein. Die Pulsfrequenz ist eine sehr hohe, auch tritt Atemnot auf. Der von Angstgefühl gequälte Kranke wird ikterisch und verfällt sehr schnell. Der Urin ist auf der Höhe des Anfalles von schwarzroter Farbe und enthält große Mengen von Hämoglobin und von Eiweiß. Auch die Darmentleerungen können schwarz gefärbt sein. Der Hämoglobingehalt des Blutes sinkt erheblich, mitunter bis auf 25%. Wenn infolge der Verstopfung der Harnkanälchen durch Hämoglobin langdauernde Anurie eintritt, dann geht der Kranke gewöhnlich in dem Anfall unter den Zeichen der Herzschwäche zugrunde; bleiben aber die Nieren funktionsfähig, so gehen die beschriebenen Erscheinungen allmählich zurück und nach längerer oder kürzerer Rekonvaleszenz tritt Genesung ein.

Das Wesen des Schwarzwasserfiebers besteht also in einem plötzlichen massenhaften Zerfall roter Blutkörperchen, deren Zerfallsprodukte durch die Nieren ausgeschieden werden. Über die Ursachen dieses Krankheitszustandes ist man lange Zeit im Unklaren gewesen. Das Schwarzwasserfieber wurde als besondere schwerste Form der Malaria ange-

sehen. Heute wissen wir, daß es mit der Malaria unmittelbar nicht zusammenhängt, sondern an sich als Vergiftung aufzufassen ist. Zur Erkrankung an Schwarzwasserfieber gehört eine Disposition, die durch bestehende oder früher überstandene Malariafieber im Verein mit bestimmten klimatischen Faktoren geschaffen wird. Am häufigsten wird Schwarzwasserfieber bei Tropenfieberkranken beobachtet, doch kommt es auch bei den an Tertiana Erkrankten vor.

Die Krankheit tritt bei Leuten auf, die in gewissen tropischen und subtropischen Ländern weilen oder geweilt haben. Merkwürdigerweise bleibt nämlich die Disposition auch nach dem Verlassen derartiger Gegenden noch lange Zeit bestehen. Meist handelt es sich um Personen, welche schon seit langer Zeit an Malaria leiden und bedeutende Milzschwellung haben. Genauer sind wir über das Zustandekommen der Disposition nicht orientiert, es ist jedenfalls auffallend, daß nicht in allen tropischen Gegenden, wo Malaria herrscht, auch Schwarzwasserfieber vorkommt.

Der einzelne Schwarzwasserfieberanfall wird fast stets durch Medikamente ausgelöst, und zwar meist durch Chinin, seltener durch Antipyrin, Methylenblau usw. Im Laufe einer ungenügenden Behandlung der Malaria werden diese Kranken allmählich immer weniger tolerant gegen jene Medikamente, so daß schließlich geringe Mengen derselben zur Auslösung des Schwarzwasserfieberanfalles genügen können. Auch andere Gelegenheitsursachen, z. B. starke und langdauernde Abkühlung der Haut, Durchnässung usw. können zum Schwarzwasserfieber führen, auch bei Personen, die überhaupt nicht an Malaria litten. So häufig also auch die Hämoglobinurie mit Malaria vergesellschaftet ist, so ist sie doch keineswegs spezifisch für diese Infektionskrankheit.

Mischinfektionen.

Mischinfektionen mit verschiedenen Parasiten kommen keineswegs selten vor. Es können sowohl Tertiana- als auch Quartanaparasiten neben dem Parasiten des Tropenfiebers gefunden werden, hingegen ist ein gleichzeitiges Vorkommen von Tertiana- neben Quartanaparasiten selten. Nur eine aufmerksame Blutuntersuchung kann das Vorliegen einer Mischinfektion entscheiden, denn die Fieberkurve pflegt unter solchen Umständen völlig uncharakteristisch zu sein. Lange Zeit können sich übrigens zwei verschiedene Parasitenarten nebeneinander nicht im Blute behaupten. Meist wird der Tertian- bzw. Quartanparasit von dem Tropenfieberparasiten verdrängt, mitunter aber räumt letzterer das Feld und die Kurve nimmt dann, wenn die Erkrankung noch nicht sehr lange Zeit besteht, das typische Bild einer Febris tertiana bzw. quartana an.

Chronische Malaria.

Wenn die Malariaerkrankungen in das chronische Stadium übergehen, dann verwischen sich die oben skizzierten Fiebertypen und überhaupt das klinische Bild des Anfalls immer mehr und mehr. Dabei ist es gleichgültig, ob Chinin gegeben wurde oder nicht. Man kann dann die Art der Malaria nicht mehr aus der Fieberkurve feststellen, sondern nur aus der Untersuchung des Blutes. Die einzelnen Entwicklungsstadien der Parasiten sind aber auch nicht mehr so scharf begrenzt, wie bei Neuerkrankungen. Man findet namentlich bei der chronischen Febris tropica alle möglichen Stadien des Parasiten nebeneinander. Überhaupt geht beim Tropenfieber am schnellsten das typische Krankheitsbild verloren, während es sich bei der Febris quartana am längsten

rein zu erhalten pflegt. Bei den chronischen Fiebern findet man weit mehr Gameten im Blut, als bei frischen Fällen. Wahrscheinlich ist diese Erscheinung als ein Zeichen beginnender Immunisierung anzusehen. Es ist von individuellen Verhältnissen und von der Art und Dauer der Behandlung abhängig, wie lange sich die Parasiten bei einem einmal infizierten Menschen, ohne daß eine Neuinfektion erfolgt, halten und zu Rezidiven führen können. Oft sind es sehr beträchtliche Zeiträume, die bei Quartana 5—10—15 Jahre betragen können.

Larvierte Malaria.

Kurz zu erwähnen sind Krankheitszustände, die man unter dem Namen „larvierte Malaria" häufig erwähnt findet. Es handelt sich hierbei meist um Störungen im Gebiete des Zentralnervensystems, die periodisch wiederkehren und von völlig freien Zeitabschnitten unterbrochen sind. Sie lassen sich durch Chinin erfolgreich behandeln. Neuralgieen, namentlich im Gebiete des Trigeminus und des Supraorbitalis, werden am häufigsten hierher gerechnet. Malariaparasiten werden nicht gefunden. Mitunter treten jene Krankheitserscheinungen erst jahrelang nach dem Überstehen eines Wechselfiebers auf, vielfach lassen sich zweifelfreie Malariainfektionen anamnestisch überhaupt nicht ermitteln. Die Ätiologie dieser Zustände ist noch sehr dunkel; es kann nur durch exakt durchgeführte Blutuntersuchungen entschieden werden, ob diese Krankheitsformen überhaupt zur Malaria zu rechnen sind.

Obduktionsbefunde.

Quartan- und Tertianfieber verlaufen im akuten Stadium wohl niemals tödlich, wohl aber hat man öfter Gelegenheit, bei den an akutem Tropenfieber Verstorbenen die pathologisch-anatomischen Veränderungen zu studieren, welche die Folge dieser Krankheit sind. Es finden sich, abgesehen von hochgradiger Anämie, eigentlich nur an der vergrößerten Milz makroskopisch sichtbare Veränderungen, die in einer eigenartigen schokoladebraunen Färbung und in einer leichten Zerreißlichkeit des Parenchyms bestehen, sowie im Gehirn, das blutreich ist und infolge der Pigmentablagerung eine dunkle Färbung zeigt. Die Leber ist nicht nennenswert vergrößert, aber von charakteristischer graubrauner bis grauschwarzer Farbe. Das Knochenmark und die graue Hirnsubstanz erscheinen schiefergrau. Wenn man aus den inneren Organen, namentlich von Milz und Knochenmark, Ausstrichpräparate anfertigt, so fallen in ihnen die großen Mengen von Pigment, daneben aber die zahlreichen Teilungsfiguren auf. Weiterhin finden sich auch mit Pigment beladene Leukozyten. In den Kapillaren des Gehirns sind derartige Mengen von erwachsenen Parasiten und von Pigment vorhanden, daß sie damit ganz vollgestopft erscheinen. Es hat historisches Interesse, darauf hinzuweisen, daß die Pigmentklumpen der Parasiten in Milz und Gehirnkapillaren schon lange Zeit vor Entdeckung der Malariaerreger von *Virchow* u. a. gesehen und als charakteristisch für diese Krankheit beschrieben wurden.

Beim Schwarzwasserfieber bieten natürlich die Nieren die ausgesprochensten Veränderungen. Man sieht hier neben schweren Degenerationszuständen der Epithelien die Harnkanälchen von Zylindern und Detritus vollgestopft.

Bei chronischer Malaria, besonders bei chronischer Febris tertiana und quartana, findet man die Milz oft in sehr beträchtlichem Grade vergrößert und namentlich das interstitielle Gewebe hypertrophiert. Die Leber bietet chronisch entzündliche Veränderungen. Pigment ist auch hier,

namentlich in Milz und Knochenmark massenhaft abgelagert, doch ist der Parasitenbefund auch in den inneren Organen meist nur ein sehr spärlicher.

Diagnose. Eine einwandfreie Malariadiagnose kann nur mit Hilfe des Mikroskops gestellt werden, indem man Blutausstriche in dünner Schicht nach besonderen Verfahren färbt und auf das Vorhandensein von Malariaparasiten durchmustert. Die Herstellung der Blutpräparate geschieht am zweckmäßigsten in der Weise, daß man durch Einstich in die gut mit Alkohol und Äther desinfizierte Haut der Fingerkuppe oder des Ohrläppchens einen kleinen Bluttropfen gewinnt und mit der Kante eines gut gesäuberten Deckgläschens aufnimmt. Dieses Deckgläschen wird dann mit der den Bluttropfen tragenden Kante in einem Winkel von etwa 45° derart auf einen ebenfalls gut gesäuberten Objektträger bzw. ein anderes Deckgläschen gestellt, daß sich das Blut längs der Berührungslinie strichförmig ausbreitet. Unter Beibehaltung dieser Winkelstellung wird dann, ohne daß ein Druck ausgeübt wird, das Deckgläschen nach der dem spitzen Winkel entsprechenden Seite über den Objektträger hingezogen. Auf diese Weise erhält man ganz dünne, gleichmäßige Ausstriche, welche eine genaue Untersuchung des Präparats wesentlich erleichtern. Nachdem das Präparat lufttrocken geworden ist, wird es durch Einlegen in eine Mischung von Alkohol und Äther āā. für 5—10 Minuten fixiert.



Als Färbemethode für diagnostische Untersuchungen ist vor allem die *Manson*sche Färbung empfehlenswert, die in Anwendung einer verdünnten Borax-Methylenblau-Lösung besteht (s. Anhang). Diese Färbung hat den Vorzug der größten Einfachheit und läßt alle Einzelheiten der Parasiten, soweit sie zur Diagnosenstellung nötig sind, schnell und gut erkennen. Die fertigen Präparate sollen eine hellgrüne Farbe zeigen. Die roten Blutkörperchen erscheinen meergrün, die Leukozyten mattblau in ihrem Plasma und dunkelblau in ihren Kernen. Die Malariaparasiten werden ebenfalls blau gefärbt, und zwar derart, daß sie sich von den grünen Erythrozyten gut abheben, dennoch aber die Struktur des Parasiten, Pigmentbildung usw. gut erkennen lassen. Für die Praxis genügt dieses Färbeverfahren vollständig. Bei einiger Übung fallen etwaige Parasiten sofort deutlich in die Augen, vorausgesetzt, daß das Präparat dünn ausgestrichen und nicht überfärbt ist.

Will man besonders schöne Bilder erzielen, so muß man die Chromatinfärbungsmethode anwenden, wie sie ursprünglich von *Romanowsky* angegeben, jetzt aber von *Giemsa* zu einem einfachen und zuverlässigen Verfahren modifiziert ist. Bei diesen Färbungen erscheinen die Erythrozyten mattrosa, das Plasma der Leukozyten mattblau, deren Kerne dunkelblau. Die Malariaplasmodien heben sich durch ihre blaue Färbung scharf von den rosa gefärbten Erythrozyten ab und zeigen außerdem eine leuchtend rote Färbung ihrer Chromatinbestandteile.

Wenn man bei der Untersuchung von Blutpräparaten, welche nach der bisher beschriebenen Methode hergestellt sind, trotz sorgfältiger Durchmusterung mehrerer Präparate keine Parasiten findet, trotzdem aber

den dringenden Verdacht aufrecht erhalten muß, daß es sich bei dem Patienten um Malaria handelt, so empfiehlt es sich, ein Verfahren anzuwenden, welches ursprünglich von *Ross* angegeben, dann aber von *Ruge* sehr zweckmäßig modifiziert wurde. Dasselbe ermöglicht die Durchmusterung dickerer Blutschichten und somit auch die Untersuchung größerer Quantitäten des Blutes und wird folgendermaßen ausgeführt: Man verteilt einen größeren Bluttropfen in dicker Schicht auf einem Deckgläschen und läßt ihn lufttrocken werden. Darauf legt man das Präparat mit der Schichtseite nach unten für wenige Minuten in eine $2^0/_0$ige Formalinlösung, welcher $^1/_2$—$1^0/_0$ Essigsäure zugesetzt wurde. Dadurch wird gleichzeitig eine Fixierung und die Entfernung des Hämoglobins bewirkt. Alsdann wird nach Wasserspülung mit Methylenblaulösung einige Sekunden lang nachgefärbt. Auf diese Weise kann man in einem Präparat etwa 20mal soviel Blut durchmustern, als in einem gewöhnlichen Ausstrich. Die Parasiten treten auf dem matten Eosinton des Untergrundes deutlich hervor.

Wenn Malariaparasiten gefunden wurden, so wird es sich nach den früheren Auseinandersetzungen über den endogenen Entwicklungsgang meist unschwer feststellen lassen, welcher Parasitenart sie angehören und in welchem Entwicklungsstadium sie sich zur Zeit der Blutentnahme befanden. Letzteres festzustellen ist deswegen von besonderer Wichtigkeit, weil nach der Entwicklungsphase der Zeitpunkt des nächsten zu erwartenden Anfalles mit annähernder Sicherheit berechnet werden kann. Und von der Berechnung dieses Termins hängt bekanntlich die Behandlung ab.

Epidemiologie.

Wenn wir nun kurz auf die Epidemiologie der Malariafieber eingehen, so gilt auch für diese Infektionskrankheit als wichtigste Tatsache, daß den Ausgangspunkt neuer Erkrankungen immer der kranke Mensch bildet. Von einem malariainfizierten Menschen aus bilden sich Malariaherde. Zumeist sind es die Hausbewohner, die zuerst erkranken, aber auch auf benachbarte Häuser breitet sich der Infektionsstoff langsam durch Vermittlung der Mücken aus. Es entstehen Malariahäuser, Straßen und Dörfer mit malariainfizierten Menschen und Mücken. In den Tropen vollzieht sich das rascher, als in nördlichen und gemäßigten Klimaten, wo der Winter im allgemeinen die Malariaverbreitung unterbricht. Nur wenn die Anopheles Gelegenheit hatten, von einem Malariakranken Blut zu saugen, können sie die in ihnen weiterentwickelten Parasiten übertragen. Der Kreislauf der Erreger — Mensch-Mücke-Mensch — muß geschlossen sein, wenn es zu einer Ausbreitung der Malaria kommen soll, und zur Schließung dieses Kreises müssen wiederum bestimmte Bedingungen erfüllt sein. So muß vor allem die Außentemperatur eine genügend hohe sein, damit die Parasiten sich in der Mücke entwickeln können.

Die frühere Annahme, daß die Malariakeime sich im Boden hielten und vermehrten, ist längst verlassen worden. Diese „Bodentheorie“ stützte sich besonders auf die Erfahrung, daß bei größeren Erdarbeiten die Zahl der Malariafälle häufig bedeutend zunahm. Man nahm infolgedessen an, daß durch die Aufwühlung des Bodens die Erreger frei und nun durch Einatmung vom Menschen aufgenommen würden. Auch dem Trinkwasser hat man früher versucht, eine entscheidende Rolle für die Entstehung und Ausbreitung der Malaria zuzuschreiben.

Diese Annahme wurde jedoch durch mehrfach wiederholte Experimente als irrig erkannt, welche zeigten, daß Bewohner malariafreier Gegenden, die Sumpfwasser aus malariaverseuchten Gebieten zum Trinken bekamen, von der Krankheit verschont blieben, während bisher gesunde Leute in Malariagegenden trotz der Versorgung mit einwandfreiem Trinkwasser an Fieber erkrankten.

Seitdem wir wissen, daß Stechmücken die Überträger der Malariaparasiten sind, sind uns die epidemiologischen Beziehungen dieser Krankheiten erst völlig klar geworden. Es gibt heute wohl keine Frage bezüglich der Entstehung und Verbreitung der Malariafieber mehr, die sich durch die Moskitotheorie nicht befriedigend erklären ließe.

Das Auftreten der Malaria ist bekanntlich an bestimmte Jahreszeiten gebunden. Dies hat seinen Grund darin, daß zur Entwicklung der Malariaplasmodien in der Mücke höhere Temperaturen notwendig sind. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Tertian- und Quartanparasiten mindestens Wärmegrade von 15° C zu ihrer Entwicklung benötigen, Tropenfieberparasiten dagegen wesentlich höhere Temperaturen (etwa 25° C). Nur wenn die Entwicklung bereits begonnen hat, können niedrigere Temperaturen, wenn sie nicht zu lange anhalten, vertragen werden. Je höher die Temperatur ist, desto schneller geht der Entwicklungsgang im Anopheles vor sich, deshalb erfolgt auch, obwohl die Inkubationsdauer beim Menschen überall die gleiche ist (etwa 12 Tage), in tropischen Gegenden der Anstieg der Neuerkrankungsziffern viel schneller nach Erreichung der geeigneten Lufttemperaturen (nach *R. Koch* bei Temperaturen von 27° C in 3 Wochen) als bei den verhältnismäßig niedrigeren Wärmegraden nördlicher Länder (in Wilhelmshaven z. B. 28 Tage).

Die Infektion des Menschen erfolgt vorwiegend zwischen Sonnenuntergang und Sonnenaufgang, denn die Anopheles sitzen während des Tages in dunklen Schlupfwinkeln und schwärmen nur in der Dunkelheit.

Die Mücken brauchen zum Absetzen ihrer Eier stehendes Wasser. Nicht nur Teiche und Gräben werden von ihnen als Brutplätze benutzt, sondern auch die kleinsten Wasserpfützen. Daher ist eine Vermehrung der Anopheles in solchen Gegenden, wo ihnen geeignete Brutplätze in genügender Anzahl zur Verfügung stehen, auch eine besonders starke, z. B. in Sumpfgegenden. Es finden durch diese Tatsache verschiedene Beobachtungen eine ungezwungene Erklärung, die früher falsch gedeutet wurden. Zunächst die bereits erwähnte Häufung von Neuerkrankungen bei größeren Erdarbeiten, Deichbauten usw. Es ist klar, daß bei Aufwühlung der Erdoberfläche auch zur Bildung vieler kleiner, durch Regen- und Gebrauchswasser gebildeter Wasserlachen Gelegenheit gegeben wird. Dadurch werden aber Brutplätze für die Mücken geschaffen und wenn, wie das beispielsweise bei Deichbauten in der Nähe von Wilhelmshaven einwandfrei nachgewiesen werden konnte, die Mücken Gelegenheit haben, sich an zugewanderten, Malariakeime in ihrem Blute führenden Arbeitern zu infizieren, dann sind Neuerkrankungen unvermeidlich.

Auch die längst bekannte Tatsache, daß das offene Land wesentliche höhere Zahlen an Malariamorbidität aufweist, als die Städte, wird nunmehr klar. Im Innern der Stadt finden die Anopheles eben nicht in dem Maße die für die Fortentwicklung ihrer Art günstigen Bedingungen.

Sie halten sich deshalb vorwiegend außerhalb der Städte auf, wo ihnen Brutplätze in großen Mengen geboten werden. Je kultivierter eine Gegend ist, desto weniger pflegt auch Malaria in ihr zu herrschen, weil auch hier wieder die zunehmende Bebauung die Zahl der Brutstätten wesentlich reduziert.

In tropischen Gegenden, welche ausgesprochene Regen- und Trockenzeiten aufweisen, steigt die Kurve der Malarianeuerkrankungen etwa zwei Monate nach Beginn der Regenperiode an. Auch diese Erfahrungstatsache erklärt sich leicht dadurch, daß die Mücken in der Regenzeit Brutstätten in Menge finden. Die jungen Generationen gebrauchen annähernd 4 Wochen zu ihrer Entwicklung und weitere 3 Wochen etwa zur Reifung der Parasiten. Zu diesen Zeiten hat man die Inkubationszeit des infizierten Menschen hinzuzurechnen.

An Bord von Schiffen kommen Neuinfektionen mit Malaria nur dann vor, wenn die Besatzung in malariaverseuchten Häfen sich aufgehalten hat. Wenn dagegen das Schiff weit draußen auf der Reede vor einem solchen Hafenplatz liegen blieb und wenn die Mannschaft nur am Tage an Land kam, bleiben Neuerkrankungen aus. Der Anopheles fliegt nämlich, wenn ihn nicht günstige Luftströmungen forttragen, nicht weit.

Von gegnerischer Seite sind bis in die neueste Zeit hinein die verschiedensten Einwände gegen die Moskitotheorie erhoben worden, aber sie alle lassen sich auf Grund unserer heutigen Kenntnisse leicht widerlegen. Immer wieder ist behauptet worden, daß es Fiebergegenden gebe, wo Anopheles nicht vorkämen. Diese Behauptung stützte sich aber auf nur mangelhafte Beobachtungen. Überall, wo Menschen mit Malaria infiziert werden, gibt es auch Anopheles, das ist durch sorgfältiges Aufsuchen der Mücken in den Wohnungen und Züchtungen aus den in Wassertümpeln gefundenen Larven mehrfach unwiderleglich bewiesen worden. Ferner wurde als Einwand erhoben, daß der Anopheles in den fieberfreien Zeiten, die sich in tropischen Gegenden von den Fieberzeiten deutlich abgrenzen lassen, keine Infektionen hervorruft, obwohl er noch sticht. Diese eigenartige Tatsache hat ihren Grund darin, daß die Parasiten in jenen kühlen Monaten sich in der Mücke nicht weiter entwickeln, und stimmt durchaus mit den Erfahrungen *Kochs* überein, welcher trotz sehr zahlreicher Untersuchungen in der kühleren Jahreszeit niemals Sichelkeime in den Speicheldrüsen der Anopheles fand.

Die Neuerkrankungen zum Beginn der wärmeren Jahreszeit in den nördlichen Gegenden und Ländern der gemäßigten Zone müssen wir uns demnach entweder dadurch erklären, das infizierte Anopheles an dunklen warmen Orten, z. B. in Kellerräumen, überwintern und die Sichelkeime in entwicklungsfähigem Zustande während dieser Zeit beherbergen können, oder aber dadurch, daß sie sich erst im Beginn der neuen Fieberperiode an Rezidivkranken von neuem infizieren. Es kann wohl kaum zweifelhaft sein, daß in kälteren Ländern durch das Heizen für die in den Zimmern überwinternden Anopheles „ein künstliches Klima“ geschaffen wird, und daß infizierte Mücken deshalb unter besonders günstigen Umständen in demselben Hause auch zur Winterszeit die Krankheitskeime übertragen können.

Immunität.

Über die Frage, ob es eine natürliche oder künstlich erworbene Immunität gegen Malaria gibt, herrschten lange Zeit die widerstreitendsten Anschauungen. Aus der Erfahrung, daß die Eingebornen der Küsten-

gebiete Ostafrikas nur selten und dann meist leicht an Malaria erkranken, schloß man auf eine natürliche Unempfänglichkeit der Neger. Dem ist jedoch nicht so. Durch *R. Kochs* Untersuchungen wissen wir, daß es sich hier nicht um eine natürliche, sondern um eine im Laufe der Jahre erworbene Immunität handelt. Als die kleinen Kinder systematisch auf das Vorhandensein von Parasiten untersucht wurden, stellte es sich heraus, daß sie in überaus großer Zahl, in einzelnen Gegenden bis zu 100%, infiziert waren. Mit zunehmendem Alter der Kinder nahm auch die Prozentzahl der positiven Blutbefunde ab, nur die Milzvergrößerung ließ schließlich erkennen, daß Malaria vorlag bzw. vorgelegen hatte. Durch Rückfälle und fortwährende Neuinfektionen bildet sich eben bei den Eingebornen, falls sie nicht in frühen Jahren den Fiebern erliegen, allmählich ein hoher Immunitätsgrad aus, so daß die Erwachsenen gegen Malaria völlig refraktär sind. Bei Europäern, Kindern sowohl wie Erwachsenen, wird eine Immunisierung viel schwieriger erzielt.

Die Immunität ist aber nur für diejenige Fieberart wirksam, welche zu ihrer Bildung Veranlassung gab. Wenn z. B. ein Mensch durch Überstehen von Tropenfieber sich eine Immunität erwarb, so ist er gegen Infektionen mit Tertian- und Quartanparasiten keineswegs geschützt.

Malaria-prophylaxe. Auf Grund der Erfahrungen über das Wesen und die Epidemiologie der Malariafieber, die wir soeben kennen gelernt haben, ist durch exakte wissenschaftliche Untersuchungen die Möglichkeit bewiesen worden, den Ausbruch von Malariaerkrankungen mit Sicherheit zu verhüten. Die richtige Anwendung des Chinins ist es, die uns in den Stand setzt, nicht nur den einzelnen Menschen vor der Erkrankung zu schützen, sondern auch, wie wir später sehen werden, Malariaepidemieen wirksam zu bekämpfen.

Daß das Chinin, zur richtigen Zeit und in richtigen Mengen gegeben, ein spezifisches Heilmittel bei den Malariafiebern ist, ist schon längere Zeit bekannt, daß es aber als Prophylaktikum bei richtiger Anwendung unfehlbar wirkt, diese Erkenntnis verdanken wir *R. Koch* und den Gebrüdern *Plehn.* Die individuelle Chininprophylaxe besteht darin, daß an jedem 10. und 11. Tage je 1·0 *g* Chinin eingenommen wird, solange Infektionsgefahr besteht. Wenn dann der betreffende Mensch von einer infizierten Mücke gestochen wird, dann wird es zu einer Entwicklung der Malariaparasiten in seinem Blute nicht kommen können, weil das Chinin die jungen Formen sicher abtötet. Daß es durch diese Methode gelingt, sich auch in den verrufensten Fiebergegenden dauernd malariafrei zu erhalten, ist durch zahlreiche Erfahrungen sicher erwiesen, es muß diese Chininprophylaxe aber mit unerbittlicher Strenge und peinlichster Genauigkeit durchgeführt werden, weil auch nur einmaliges Auslassen der Chiningaben naturgemäß den Ausbruch einer Infektion zur Folge haben kann.

Auf die anderen Mittel, welche der Malariaprophylaxe dienen, den Gebrauch von Moskitonetzen, Schleiern und Handschuhen, die Einrichtung mückensicherer Wohnungen usw. kann hier nicht ausführlicher eingegangen werden. Derjenige, welcher sich hierfür interessiert, wird in den Lehrbüchern der Tropenhygiene Einzelheiten nachsuchen müssen. Es sei nur betont, daß auch diese Maßnahmen bei strenger Durchführung ausgezeichnete Erfolge aufweisen. Namentlich in Italien ist dies mehrfach bewiesen worden. Sie werden besonders wirksam sein, wenn sie mit einer ausgiebigen Verwendung des Chinins Hand in Hand gehen.

Das Chinin ist auch dasjenige Mittel, welches uns eine Ausrottung der Malariafieber in verseuchten Gegenden sicher ermöglicht. *Kochs* Malariabekämpfungssystem geht darauf hinaus, durch konsequente und sachgemäße Behandlung aller infizierten Menschen den Mücken die Gelegenheit zu nehmen, daß sie sich an diesen infizieren. Der Kreislauf — Mensch-Mücke-Mensch — wird durchbrochen, wenn in dem infizierten Menschen die Parasiten systematisch durch das Chinin vernichtet werden. Es muß zu diesem Zwecke bei allen Menschen der betreffenden Gegend, auch den kleinsten Kindern, systematisch eine wiederholte Untersuchung des Blutes auf Malariaparasiten vorgenommen werden und alle als infiziert Befundenen werden so lange behandelt, bis sie sicher frei von Plasmodien sind. Man geht also auch hier in analoger Weise, wie es bei der Bekämpfung der Cholera, der Pest, des Typhus usw. geschieht, den einzelnen Krankheitsfällen nach und macht diese als Quellen weiterer Infektionen unschädlich. Daß die Durchführung der *Koch*schen Malariabekämpfung, namentlich in Gegenden, wo die Bevölkerung stark fluktuiert, mit nicht geringen Schwierigkeiten verknüpft ist, liegt auf der Hand. Aber es fällt gar nicht so schwer ins Gewicht, wenn wirklich ein Infizierter der Untersuchung entgeht. Man wird auf ihn aufmerksam, sobald er zu Neuerkrankungen in seiner Umgebung Veranlassung gibt, und muß dann gegen den neuen Herd sofort energisch vorgehen. Die Erfolge der *Koch*schen Malariabekämpfung sind überall, wo sie sachgemäß und lange Zeit durchgeführt wurde, sehr befriedigend gewesen. Es ist nicht nur in kleinen, leicht übersehbaren Gebieten, z. B. auf Inseln, gelungen, der Malaria völlig Herr zu werden, sondern auch in größeren Distrikten Afrikas hat sich die Methode durchaus bewährt. Allerdings braucht man Zeit, um die Prophylaxis wirksam zu gestalten. Es wäre verkehrt, anzunehmen, daß sich innerhalb weniger Monate eine Krankheit, an der Menschen mehrere Jahre leiden, in einem durchseuchten Distrikte ausrotten läßt. Dazu gehören unter Umständen Jahrzehnte anstrengender Arbeit.

Bekämpfung der Malaria.

Man hat auch auf andere Weise die Malaria zu bekämpfen gesucht, indem man eine Vernichtung der Mücken anstrebte. Wenn man nach Möglichkeit alle Sümpfe austrocknet, alle stehenden Gewässer ableitet und die Entstehung unnötiger Wasseransammlungen in der Nähe der menschlichen Wohnungen verhütet, wenn man ferner dort, wo sich dies nicht erreichen läßt, die Oberfläche aller Gruben, Tümpel usw. mit Petroleum übergießt, dann wird man den Mückenlarven die Möglichkeit der Entwicklung nehmen. Daß auch diese Maßnahmen, wenn sie streng durchgeführt werden, sehr viel Gutes stiften, unterliegt keinem Zweifel, aber eine völlige Ausrottung der Mücken gelingt dadurch nun und nimmer. Die Anopheles werden doch Mittel und Wege finden, für ihre Nachkommenschaft zu sorgen, sie werden ihre Eier in alle möglichen Wasseransammlungen ablegen, die nicht so leicht auffindbar sind. Als solche sind z. B. geringe Wassermengen gefunden worden, die sich in der Regenzeit der Tropen in den Blattscheiden gewisser Palmenarten bilden. Man wird sich also auf die Vertilgung der Mücken keineswegs verlassen können, wird aber immerhin auch von jenen Maßnahmen zur Unterstützung der oben beschriebenen Bekämpfungsart mit Vorteil Gebrauch machen können.

---

47. VORLESUNG.

Piroplasmosen.

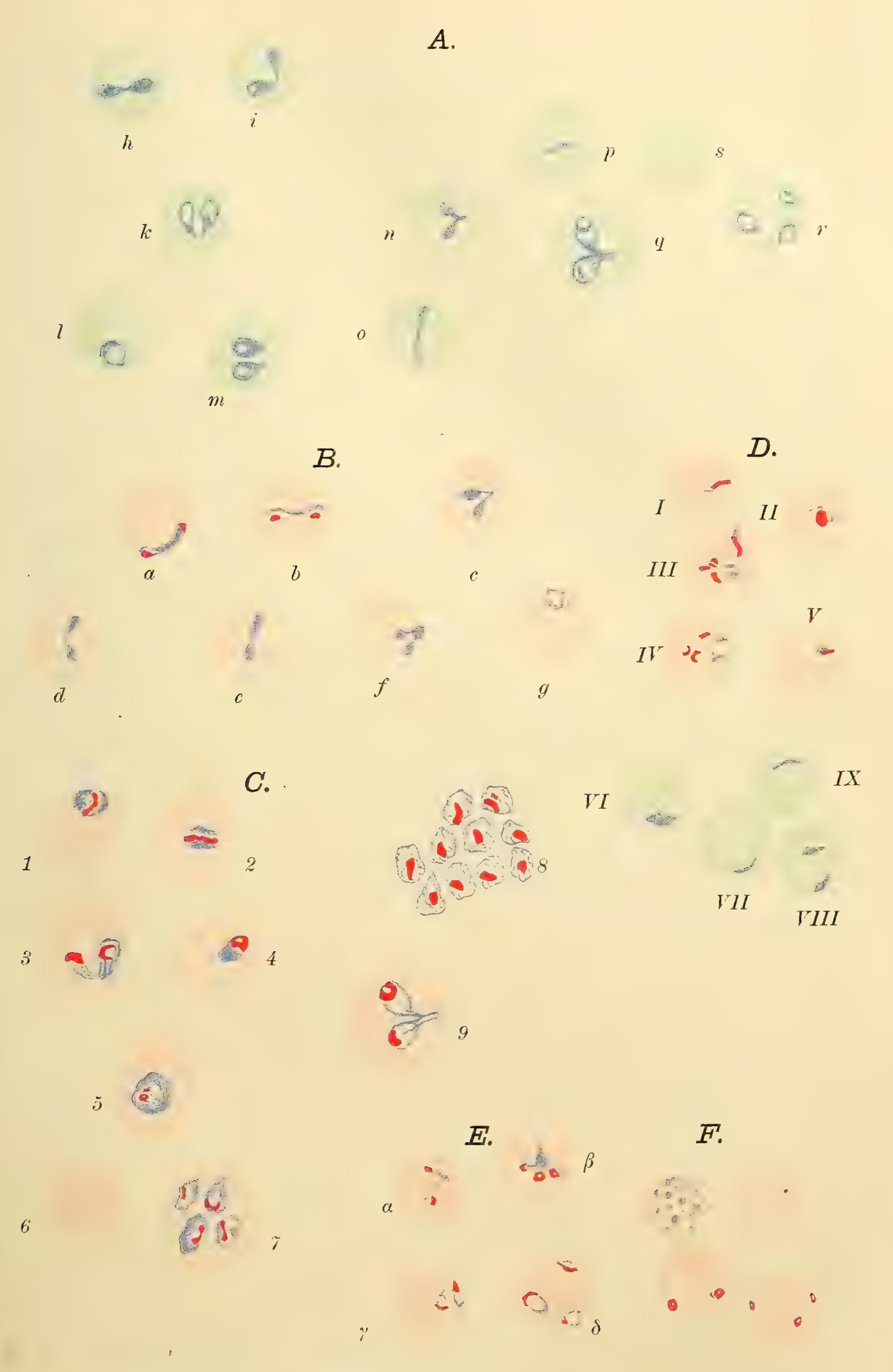
Wesen der Krankheiten.

Unter Piroplasmosen verstehen wir diejenigen Krankheiten, welche durch Piroplasmen hervorgerufen werden. Es handelt sich um Blutkrankheiten, denn die genannten Mikroorganismen, welche zu den Protozoen gehören, sind ausgesprochene Schmarotzer der roten Blutkörperchen. Wir kennen verschiedene Arten von Piroplasmen, die verschiedene Krankheiten hervorrufen. Beim Rind gibt es zwei Piroplasmosen, das Texasfieber und das Küstenfieber. Ferner kommt eine Piroplasmose des Hundes, des Pferdes und des Schafes vor. Die als Erreger der einzelnen Krankheiten anzusehenden Piroplasmen lassen sich nicht auf andere Tierarten übertragen, also z. B. nicht das beim Hunde vorkommende Pirosoma auf Pferde und umgekehrt. Der Name „Piroplasma" oder „Pirosoma" stammt daher, daß die Parasiten birnförmig sind. Beim Küstenfieber der Rinder ist die Birn- oder Eiform allerdings nur verhältnismäßig selten zu finden, die Mehrzahl der Parasiten tritt hier in Stäbchen- oder Ringform auf, und nur einzelne Individuen haben die Form der Pirosomen.

Zecken als Zwischenwirte der Piroplasmen.

Charakteristisch für alle Piroplasmosen ist die bereits von *Smith* und *Kilborn* bei ihren Studien über das Texasfieber ermittelte Tatsache, daß unter natürlichen Verhältnissen die Übertragung durch bestimmte Zeckenarten stattfindet. In den Zecken findet eine Entwicklung der Parasiten statt, deren erste Stadien bei Untersuchung des Piroplasma bovis und der Parasiten des Küstenfiebers neuerdings *Koch* in Afrika gefunden hat. Auch auf die Nachkommen der Zecken geht der Infektionsstoff über. Es ist noch nicht für alle aufgeführten Krankheiten mit Sicherheit ermittelt, ob nur eine einzige Zeckenart imstande ist, die Entwicklung der betreffenden Piroplasmenart zu ermöglichen, ob also die Verhältnisse ähnlich liegen wie bei den Malariaparasiten, welche sich nur im Genus Anopheles vermehren. Manche Beobachtungen sprechen dafür, daß verschiedene, teils der Familie der Ixodiden, teils der Familie der Rhipicephalen angehörende Zecken imstande sind, die Infektion einer bestimmten Piroplasmenart unter natürlichen Verhältnissen zu vermitteln. Das nähere Studium der verschiedenen Zeckenarten und die Untersuchung ihrer Organe auf etwaige Entwicklungsstadien der Parasiten wird diese Frage in der Zukunft zu entscheiden haben.

Die Artbestimmung der Zecken ist keine leichte. Die Unterschiede der einzelnen Species sind nicht nur im Stadium des geschlechtsreifen



A. Piroplasma bigeminum. Methylenblaufärbung.
B. Piroplasma bigeminum. *Romanowsky*-Färbung.
C. Piroplasma canis.
D. Piroplasma des Küstenfiebers.
E. Parasiten der tropischen Piroplasmose.
F. Getüpfelte Blutzellen und Chromatinkörnchen in den roten Blutkörperchen.

Tieres, sondern auch bei den aus den Eiern hervorgehenden Larven und den aus den Larven sich entwickelnden Nymphen außerordentlich geringfügige. Es bedarf ganz eingehender, langjähriger Spezialstudien, um die Zecken, deren in Deutschland am meisten bekannter Vertreter der sogenannte Holzbock (Ixodes ricinus) ist, mit Sicherheit zu bestimmen. Da auf diese Verhältnisse hier nicht näher eingegangen werden kann, sollen nur die wichtigsten allgemeinen Gattungsmerkmale kurz skizziert werden.

Die Zecken gehören zu der Familie der Arachnidae, sind daher achtbeinig und haben einen mit dem Thorax verwachsenen Kopf. Sie unterscheiden sich von den ihnen nahestehenden Spinnen dadurch, daß auch der Rumpf nicht vom Thorax zu trennen ist, so daß also ihre 3 Körperteile miteinander verwachsen sind. Dasselbe ist übrigens bei den Milben der Fall. Die Zecken führen ausnahmslos eine parasitische Lebensweise, und zwar nicht nur bei Warmblütern, sondern auch bei Kaltblütern (Eidechsen etc.). Sie haben Mundteile, welche zum Saugen eingerichtet sind. Die Atmung findet durch ein Stigmenpaar statt, welches in der Nähe des Ansatzes des Hinterbeines gelegen ist und zu den Tracheen führt. Alle Zeckenarten haben getrennte Geschlechter. Die Genitalöffnung liegt auf der Unterseite weit vorn zwischen den Vorderbeinen. Das Geschlecht der reifen Tiere ist daran zu erkennen, daß beim Männchen die ganze Rückenfläche mit einem Chitinschilde bedeckt ist (großes Schild), beim Weibchen nur der vordere Teil (kleines Schild). Manchen Zeckenarten fehlen Augen. Die Weibchen legen Eier, an denen sich sechsbeinige Larven entwickeln. Nach der Häutung kriechen aus ihnen die achtbeinigen geschlechtslosen Nymphen, aus denen nach nochmaliger Häutung die geschlechtsreifen Tiere hervorgehen.

Chronische Piroplasmosen. Ein für alle Piroplasmosen gemeinsames Charakteristikum ist der Umstand, daß die Parasiten aus dem Wirtsorganismus fast nie wieder verschwinden. Sie bleiben, ohne Krankheitserscheinungen auszulösen, auch nach dem akuten Anfall noch jahrelang nachweisbar, oft ohne dem Wirt irgendwelchen Schaden zuzufügen. Vielfach bedingt die chronische Infektion allerdings auch eine mit Zerstörung der roten Blutkörperchen einhergehende Anämie und Kachexie.

Texasfieber oder Hämoglobinurie der Rinder.

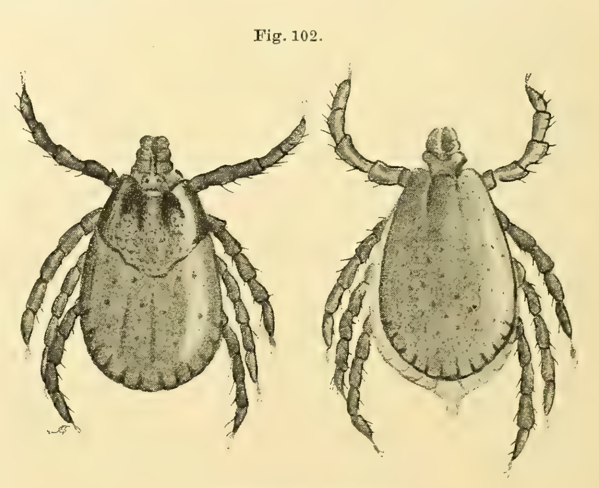
Verbreitung. Diese auch als Malaria der Rinder, seuchenhaftes Blutharnen, Red water, Tristeza, Weidekrankheit usw. benannte Rinderseuche ist in vielen Ländern verbreitet. In einigen, namentlich subtropischen und tropischen Landstrichen tritt sie unter dem Weidevieh gehäuft auf, mit Vorliebe zu bestimmten Jahreszeiten, was mit der Vermehrung und Entwicklung bestimmter Zeckenarten und der Außentemperatur zusammenhängt. Die Krankheit lenkte zuerst in Amerika die Aufmerksamkeit der Tierärzte und Forscher auf sich. Es wurde beobachtet, daß Rinder aus den südlichen Staaten Nordamerikas, wenn sie nach den Nordstaaten gebracht wurden, an einer bis dahin wenig beachteten Krankheit zugrunde gingen, deren wichtigste Symptome in Hämoglobinurie und hohem Fieber bestanden. Rinder aus den Nordstaaten, die nach Texas transportiert wurden, erkrankten unter den gleichen Symptomen. Es wurde von der nordamerikanischen Regierung eine Kommission eingesetzt, um die Krankheit in Texas, der Heimat des importierten Viehs, zu studieren.

Den amerikanischern Forschern *Smith* und *Kilborn* gelang es, als Erreger dieser Rinderkrankheit eigenartige Parasiten der roten Blutkörperchen nachzuweisen, welche sie wegen der birnförmigen Gestalt und der in der Regel zu beobachtenden Aneinanderlagerung zweier Exemplare als Pirosoma bigeminum bezeichneten. Der von *Smith* und *Kilborn* beschriebene Parasit wurde dann in der Folgezeit überall, wo mit geeigneten Methoden die seuchenhafte Hämoglobinurie der Rinder untersucht wurde, wiedergefunden.

Piroplasma bigeminum. Morphologie und Biologie.

Untersucht man Blut hämoglobinuriekranker Rinder, in welchem die Parasiten enthalten sind, mittelst des hängenden Tropfens in ungefärbtem Zustande, so sieht man die Erreger der Krankheit den roten Blutkörperchen als mäßig stark lichtbrechende birnförmige Gebilde meist zu zweien aufgelagert. Die Pirosomen weisen lebhafte Bewegungen auf, indem sie nach Art von Amöben ihre Gestalt verändern. Färbt man die Präparate nach geeigneter Fixierung mit der *Manson*schen Methode, so erscheinen die Parasiten schön blau gefärbt (Tafel III *A*) innerhalb der gelbgrünlich tingierten Blutscheiben. Der zentrale Teil der Parasiten ist fast stets wenig gefärbt, während die Konturen die Farbe stark aufnehmen. An dem schmalen Ende hängen die Pirosomen häufig durch eine sehr feine Brücke miteinander zusammen. Nicht alle Pirosomen weisen die typische Form der Birne oder des Weinblatts auf, sondern es kommen fast alle Übergänge von kleinen runden bis zu unregelmäßig gestalteten Formen vor. Zu Beginn des Fieberanfalls finden sich sehr häufig stäbchenförmige Parasiten. *Koch* sieht in ihnen die Jugendformen der Pirosomen. Bei den nach *Romanowsky* gefärbten Präparaten (Taf. III *B*) findet man eine schöne Differenzierung des Zelleibes in Plasma und Chromatin, welches sich meistens an einer Stelle angehäuft findet, zuweilen aber auch in zwei voneinander getrennten Häufchen erkennbar ist. Der Entwicklungskreislauf der Pirosomen innerhalb des tierischen Organismus bedarf noch weiterer Aufklärung. Es sind allerdings bei anderen Piroplasmen, nämlich denen des Hundes und des Küstenfiebers Tatsachen festgestellt worden, welche dafür sprechen, daß die Vermehrung der Pirosomen durch Teilung stattfindet, aber bei dem Pirosoma bigeminum sind diese Teilungsformen bisher noch nicht gefunden worden.

Fig. 102.



Rhipicephalus australis.

Die Parasiten finden sich am zahlreichsten während der akuten Anfälle, um mit Nachlassen des Fiebers zu verschwinden. Aber auch noch Wochen und Monate nach Ablauf der eigentlichen Krankheit können sie durch mikroskopische Präparate bei den einmal infizierten Tieren

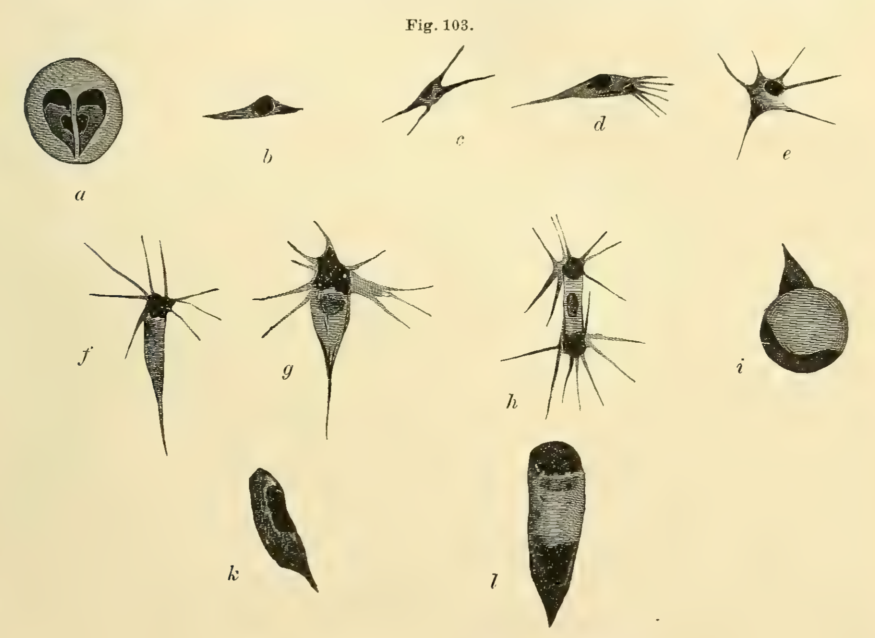
aufgefunden werden. Es kommt nur darauf an, eine genügend große Menge von Präparaten herzustellen.

Entwicklung in der Zecke.

In gewissen Zeckenarten kann eine Entwicklung der Piroplasmen beobachtet werden. Über den eigentümlichen Entwicklungsgang in der Zecke hat *Robert Koch* vor kurzem eine Mitteilung veröffentlicht, die wegen der Bedeutung der Entdeckung hier im Wortlaut wiedergegeben werden soll:

„Der birnförmige Parasit, dessen Chromatin sich in der Regel schon vorher in zwei voneinander getrennte Massen geteilt hat (Fig. 103 *a*), verläßt das rote Blutkörperchen und streckt sich in die Länge, wobei einer der beiden Chromatinkörper an das vordere Ende des Parasiten tritt und eine dunkel gefärbte scharfe Spitze bildet. Die andere Chromatinmasse bleibt ungefähr in der Mitte des Parasiten liegen; sie hat ein weniger kompaktes Aussehen (Fig. 103 *b*). Es erscheinen darauf strahlenartige Ausläufer unterhalb der Spitze, anfangs zwei bis drei, später mehr. Auch am unteren Ende des Parasiten bilden sich oft mehrere Strahlen oder Zacken. Immer hat der Parasit ein eckiges, strahliges Aussehen (Fig. 103 *c, d* u. *e*). Oft gleicht er einem unten spitz zulaufenden Kolben, an dessen oberem Ende ein von Strahlen umgebenes Chromatinkorn wie ein Stern sitzt (Fig. 103 *f* u. *g*). Vom zweiten Tage ab finden sich neben den eben beschriebenen Formen oft noch solche, bei denen zwei Individuen an ihren unteren Enden miteinander verbunden sind, so daß also ein Körper entsteht, der ein Mittelstück und an beiden Enden desselben mit Strahlen besetzte, sternähnliche Chromatinkörner besitzt (Fig. 103 *h*). Ich möchte diese Form für eine Art von Kopulation halten. Dann treten kugelige Gebilde auf, deren innere Wand streckenweise mit Chromatin belegt ist und die an der Peripherie noch eine Chromatinspitze tragen (Fig. 103 *i*). Es hat den Anschein, als ob dieselben aus

Fig. 103.



Entwicklung des Pirosoma bigeminum in der Zecke.

kopulierten Parasiten hervorgegangen sind, welche die strahligen Fortsätze abgeworfen haben.

Die mit Strahlen versehenen Parasiten haben eine große Neigung, sich zu Gruppen zu vereinigen. Man findet sie oft in Haufen von 3 bis zu 10 und mehr Exemplaren, unter denen sich gewöhnlich auch kopulierte Paare befinden. Ferner trifft man mitunter längliche, ovale oder birnförmige Körper, welche im blaugefärbten Plasma einen ziemlich großen Chromatinkern von körniger Beschaffenheit besitzen (Fig. 103 *k*). Diese letzteren scheinen mir den Übergang zu bilden zu den verhältnismäßig großen, ebenfalls birnförmigen Formen, welche ich öfters in den Eiern der infizierten Zecken angetroffen habe (Fig. 103 *l*). Sie sind drei- bis viermal so groß als die Piroplasmen im Blute der Rinder, und es ist deswegen wohl anzunehmen, daß zwischen diesen beiden Formen noch Übergänge existieren. Dieselben werden in den jungen Zecken zu suchen sein, sei es noch innerhalb des Eies oder unmittelbar nach dem Ausschlüpfen, da bekanntlich die junge Zecke imstande ist, zu infizieren. Bis jetzt ist es mir nicht gelungen, diese Übergangsform zu finden.

Die Entwicklungszustände des Piroplasma bigeminum konnte ich im Rhipicephalus australis, Rhip. Evertsi und im Hyalomma aegyptium nachweisen, und zwar nur in ausgewachsenen und vollgesogenen Zecken und in deren Eiern. Sie fanden sich niemals bei den oft untersuchten Larven, Nymphen und nicht vollgesogenen geschlechtsreifen Exemplaren.“

Krankheitsbild. Was die klinischen Symptome des Texasfiebers betrifft, so haben wir zunächst beim akuten Anfall meistens eine schwere Erkrankung vor uns, die mit hohem Fieber einsetzt. Die Rinder zeigen Freßunlust, sie haben entweder Durchfall oder Verstopfung, es tritt blutig gefärbter Harn auf, der sogar dunkelschwarze Färbung zeigen kann. Die Tiere kommen sehr rasch herunter. Es stellt sich Muskelzittern ein, und in schweren Fällen erfolgt am 4.—5. Tage der Krankheit der Tod. Wie bei allen Infektionskrankheiten gibt es natürlich auch leichtere Fälle. Blutharnen kann völlig fehlen oder aber das Hämoglobin kann nur auf spektroskopischem Wege nachgewiesen werden. An den ersten Anfall schließt sich nach einer fieberfreien Zeit von einigen Tagen oder einigen Wochen häufig ein zweiter Anfall, ein dritter usw. Durch diese Fieberattacken, denen jedesmal eine Vermehrung der Parasiten parallel geht, tritt infolge der starken Zerstörung der roten Blutkörperchen eine schwere Anämie ein, an deren Folgen die Tiere unter den Erscheinungen der Kachexie zugrunde gehen. Die Zahl der roten Blutkörperchen kann von 4—5 Millionen auf einige Hunderttausend im Kubikmillimeter sinken. Bei der Obduktion findet sich eine mehr oder minder starke Vergrößerung der Milz, an deren Oberfläche Infarkte sichtbar sind. Die Leber ist hyperämisch und zeigt häufig parenchymatöse Degeneration. Die Galle ist eingedickt und einer dunklen Tomatensauce vergleichbar. An der Gallenblase sind Verwachsungen sichtbar; am Perikard und auf der Darmschleimhaut werden Ekchymosen selten vermißt. Die Nieren sind hyperämisch, in der Harnblase findet sich blutig gefärbter Urin. Wenn Anämie bestand, so ist eine starke Blässe der Schleimhäute vorhanden.

Diagnose. Die Diagnose der seuchenhaften Hämoglobinurie der Rinder ist mit Sicherheit nur durch die mikroskopische Untersuchung des Blutes zu erbringen. Zwar wird man in Ländern, in welchen die Krankheit

größere Verbreitung besitzt, auch schon auf Grund der obengenannten Symptome das Texasfieber erkennen können, aber eine absolut sichere Diagnose kann nur durch das Auffinden der Piroplasmen gestellt werden. Man muß sich stets vor Augen halten, daß die Pirosomen nur selten in großer Menge im zirkulierenden Blute vorhanden sind: es ist deshalb notwendig, eine größere Anzahl von Präparaten herzustellen und genauestens zu durchmustern. Gewisse Schwierigkeiten können die runden Formen der Parasiten bieten, insofern als sie von Ungeübten nicht richtig gedeutet werden. Charakteristisch für diese runden Formen der Parasiten ist, daß sie meist zu zweien oder allein in einem Blutkörperchen sich finden. Zu Verwechslungen mit den runden Parasiten können kleine Gebilde Veranlassung geben, die von dem Stroma der roten Blutkörperchen herrühren. Diese sind jedoch fast stets in größerer Anzahl vorhanden und weisen auch eine dunklere Färbung bei Benutzung der *Manson*schen Methode auf (Taf. III *F*). Derartige „getüpfelte“ Zellen finden sich bei allen schweren Blutkrankheiten, also auch bei den Piroplasmosen. Nicht spezifisch sind auch die rot gefärbten runden Körnchen, wie sie bei der Benutzung der *Giemsa*schen Methode namentlich am Rande der roten Blutzellen erscheinen (Taf. III *F*). Sie werden bei Blutinfektionen aus anderer Ursache ebenso gefunden.

Epidemiologie.

Was die Epidemiologie der Krankheit betrifft, so ist sie eine Seuche des Weideviehs und kommt vor allen Dingen in Gegenden vor, in welchen sich große Mengen von Zecken finden. Deshalb sind auch die sumpfigen Niederungen besonders heimgesucht. Die Erfahrung zeigt, daß akute Anfälle der Krankheit namentlich bei Witterungswechsel ausgelöst werden. Dies hat seinen Grund darin, daß die dauernd infizierten Tiere durch die Einwirkung von derartigen Schädlichkeiten, wie sie beim Eintritt kalten Wetters gegeben sind, für den Ausbruch der Krankheit besonders disponiert werden. Die Häufigkeit der Krankheitsfälle in enzootischen Gebieten zeigt, abgesehen von diesen vorübergehenden Einflüssen, auch noch im Verlaufe der Jahreszeiten wesentliche Schwankungen. Besonders gegen Ende der wärmeren Zeit, wenn die Zecken das Maximum ihrer Vermehrung erreicht haben, häufen sich die Erkrankungsfälle. Die wärmere Jahreszeit ermöglicht und begünstigt die Entwicklung der Parasiten in der Zecke. Epidemiologisch wichtig ist eine Erfahrung, die in vielen enzootischen Gebieten festgestellt wurde und die auch ein Licht auf das Zustandekommen der Immunität wirft. Es zeigt sich, daß die jungen Tiere, namentlich die Kälber, viel resistenter gegen die Infektion sind, als erwachsene Tiere, weil sie die Krankheit in außerordentlich leichter Form durchmachen und so immun werden. Es kommt also auf dem Wege der natürlichen Durchseuchung zur Herstellung einer Rinderrasse, die zwar dauernd die Parasiten in ihrem Blute beherbergt und so den Zecken Gelegenheit gibt, sich zu infizieren, die aber selbst, wenn nicht besondere schädigende Einflüsse auftreten, für die Krankheit nicht empfänglich ist. Sobald aber in das enzootische Gebiet mit immunem Rindviehbestand Rinder aus Gegenden, in welchen die Krankheit nicht vorkommt, eingeführt werden, so erkranken sie. Werden andrerseits aus enzootischen Gebieten Tiere nach seuchefreien Ländern gebracht, so können sie zur Ausbreitung der Krankheit in epizootischer Form dann Veranlassung geben, wenn die geeigneten Zeckenarten zur Übertragung der Seuche dort vorhanden

sind und die klimatischen Bedingungen die Entwicklung des Pirosoma in den Zecken gestatten.

Welche Zeckenarten die Übertragung des Texasfiebers vermitteln, bedarf noch weiterer Erforschung. Infektionsversuche, die mit verschiedenen Zeckenarten angestellt wurden, haben ergeben, daß ebenso wie durch Rhipicephalen die Krankheit durch Ixodiden übertragen werden kann. Auch im Hyalomma aegyptium hat *Koch* ja die Entwicklungsstadien der Pirosomen nachgewiesen. Die Rhipicephalen können ihren Entwicklungsgang (sechsbeinige Larve, achtbeinige Nymphe und achtbeinige geschlechtsreife Zecke) auf demselben Tiere durchmachen, während der Ixodes reduvius zweimal das Wirtstier wechselt. Die Larve verläßt vor der Häutung ebenso wie die Nymphe, nachdem sie sich vollgesogen hat, ihren Wirt, um dann ein frisches Tier aufzusuchen. *Kossel* konnte feststellen, daß bereits die Larven imstande sind, die Krankheit zu übertragen, wenn sie von infizierten Zecken abstammen, und daß die Nymphen, wenn sie aus infizierten Larven hervorgegangen sind, gleichfalls die Pirosomen verbreiten.

Schutzimpfung. Den Verlauf der ausgebrochenen Krankheit aufzuhalten, ist bis jetzt nicht möglich. Es fehlt uns noch ein Heilmittel für diese Protozoeninfektion ähnlich dem auf die Malariaparasiten wirkenden Chinin. Aus diesem Grunde hat man versucht, da, wo Tiere der Infektionsgefahr ausgesetzt werden mußten, z. B. wenn Zuchtvieh zur Veredelung der Rasse aus seuchefreien Ländern in infizierte Gebiete gebracht wird, eine Unempfänglichkeit künstlich bei ihnen herzustellen. Man ging dabei von der Annahme aus, daß es gelingen müsse, eine Immunität gegen die natürliche Infektion in ähnlicher Weise künstlich herzustellen, wie dies in enzootischen Gebieten auf dem Wege der Durchseuchung der jungen Tiere und Kälber stattfindet. In weitestem Umfange ist das pirosomenhaltige Blut von solchen Tieren, welche die Krankheit vor längerer Zeit überstanden hatten, das sogenannte „recovered blood“ zu diesem Zwecke angewandt worden. Man spritzt derartiges defibriniertes Blut in der Dosis von 5—10 *ccm* den Impflingen subkutan ein. Vorausgesetzt, daß man Tiere nimmt, welche nicht älter sind als 9—12 Monate, daß die äußeren Bedingungen, unter denen die Tiere die Krankheit durchmachen können (gut temperierter und gelüfteter Stall, gute Pflege und Futter), zusagende sind, gelingt es bei ungefähr 80—90% der Impflinge, eine verhältnismäßig leicht verlaufende künstliche Pirosomeninfektion zu erzielen. Immerhin ist das Schutzimpfungsverfahren nicht unbedenklich, denn man beherrscht weder die Zahl der einverleibten Pirosomen, wie sie in dem „recovered blood“ enthalten sind, noch hat man die Virulenz des Infektionsstoffes vollkommen in der Hand. Auch spielt die Empfänglichkeit der Tiere eine größere Rolle, so daß die Impfverluste in einzelnen Fällen doch recht erhebliche gewesen sind. Sie haben zum Teil bis zu 30, 40 und sogar 50% betragen, so z. B. bei Impfungen, die in Australien ausgeführt sind. Aber trotz dieser großen Impfverluste hat man dort die künstliche Durchimpfung bedrohter Bestände beibehalten, weil die Erfahrung gezeigt hat, daß die Verluste bei Anwendung dieses Verfahrens immer noch geringer sind, als wenn man die Tiere nicht impft und der natürlichen Infektion überläßt. Es scheint daraus hervorzugehen, daß durch die künstliche Übertragung von Blut den Tieren meistens Pirosomen von

anderer Virulenz und Infektiosität einverleibt werden, als es bei der natürlichen Infektion mittelst infizierter Zecken geschieht. Vielleicht wird man in diesen Verhältnissen klarer sehen, wenn man erst den ganzen Entwicklungsgang der Pirosomen kennt.

Bekämpfung.

Die Bekämpfung der Krankheit muß verschieden sein, je nachdem es sich darum handelt, seuchefreie Gebiete zu schützen oder die Krankheit in durchseuchten enzootischen Gebieten zu beschränken. Wenn in seuchefreien Gebieten die zur Übertragung geeigneten Zecken und die klimatischen Bedingungen vorhanden sind, um eine Verbreitung der Krankheit zu ermöglichen, so kann nur eine strenge Absperrung der Grenzen und das Verbot der Einfuhr pirosomeninfizierten Viehs einen Erfolg verbürgen. Bei der Einführung von infiziertem Vieh in kältere Länder, wo die Gefahr der Verbreitung der Seuche infolge klimatischer Bedingungen nur eine geringe ist, wird die Anwendung der Zeckenbäder für das zu importierende Vieh gute Dienste leisten, wie die Erfahrungen der Amerikaner gezeigt haben. Die Tiere müssen durch Bassins schwimmen, welche mit Petroleum oder einem anderen Mineralöl gefüllt sind. Es gelingt auf diese Weise, die den Rindern anhaftenden Zecken zu töten; durch die Mineralöle werden nämlich die Tracheen der Zecken verstopft. Durch systematische Anwendung der Bäder kann man die Zahl der Zecken, welche auch da, wo sie nicht infizieren, eine große Plage für das Vieh sind und zu ausgedehnten Schädigungen der Haut infolge der von ihnen hervorgerufenen Geschwürsbildung führen, ganz gewaltig dezimieren.

Piroplasmose des Hundes.

Die Piroplasmose des Hundes ist eine in tropischen und auch subtropischen Ländern ziemlich weit verbreitete Krankheit, welche mit Fieber, Hämoglobinurie und Ikterus verläuft. Es wird eine akute und chronische Form unterschieden. Bei letzterer steht die Anämie im Vordergrund des klinischen Bildes. Bei der Obduktion der an dieser Krankheit verendeten Tiere findet man eine stark vergrößerte Milz; die Galle ist eingedickt. Auf dem Perikard finden sich Petechien, die inneren Organe sind blutarm, und in akuten Fällen findet sich in der Blase blutig aussehender Urin.

Die Ursache der Krankheit ist das Piroplasma canis (Taf. III *C*). Die Parasiten ähneln dem Piroplasma bigeminum, zeigen dünne Weidenblattformen, sind aber im allgemeinen etwas größer als die Rinderparasiten. Sie liegen meist zu zweien auf den roten Blutkörperchen. Besonders wichtig ist, daß bei dieser Piroplasmenart Teilungsformen beobachtet werden. Man findet die Parasiten zu 2, 4, 8, 16 Exemplaren, wie sie durch die Teilung entstanden sind, nebeneinander zusammen liegen. *Kleine* hat in der Lunge zwei verschiedene Arten von freien Formen der Parasiten gefunden, die vielleicht geschlechtlichen und ungeschlechtlichen Formen entsprechen. Die Übertragung der Krankheit findet nach den Feststellungen von *Lounsbury* durch Hämophysalis leachii statt. In anderen Ländern spielen aber wahrscheinlich auch andere Zecken eine Rolle, z. B. der Dermacentor reticulatus. Die Larven dieser Zeckenart saugen Blut, sind aber noch nicht infektiös, auch in den Nymphen ist das Virus noch nicht zur Entwicklung gebracht. Erst dann, wenn das geschlechtsreife Tier aus der Nymphe hervorgegangen ist, wird es infektiös. Das Piroplasma muß also in den Zecken eine Entwicklung durchmachen, welche so lange

dauert, wie der Entwicklungskreislauf der Zecken selbst. Neuerdings konnte *Kleine* beobachten, daß die Parasiten außerhalb des Tierkörpers dieselben Formen annehmen, wie sie aus den Piroplasmen des Texasfiebers und den Küstenfieberparasiten in der Zecke entstehen. Bewahrt man nämlich parasitenhaltiges Blut, mit Kochsalzlösung verdünnt, bei 37° C auf, so wandelt sich ein Teil der Parasiten in die in Fig. 103 *a—h* skizzierten Formen um.

Die Parasiten bleiben nach Überstehen des Anfalles dauernd im Blut der Tiere nachweisbar, auch wenn die Hunde ganz gesund erscheinen. Durch Einimpfung von Blut läßt sich die Krankheit von den infizierten auf gesunde Hunde übertragen, dagegen nicht auf andere Tierarten, ebensowenig, wie sich umgekehrt beispielsweise das Texasfieber auf Hunde mit Erfolg überimpfen läßt. Durch das Überstehen der Krankheit wird eine Immunität gegen nachfolgende Infektion mit virulentem Blute oder gegen die spontane Infektion erworben. Durch systematische Injektion steigender Dosen parasitenhaltigen Blutes ist man imstande, die Immunität der Hunde so zu steigern, daß deren Serum starke spezifische Wirkungen aufweist. Es entfaltet Schutzwirkung nicht nur dann, wenn es vor der Infektion gegeben wird, sondern auch noch während der Inkubationszeit.

Pferdepiroplasmose.

Die Krankheit kommt namentlich in subtropischen und tropischen Ländern vor. Sie verläuft mit Fieber, Ikterus und Durchfall oder Verstopfung. Hämoglobinurie wird dagegen bei dieser Piroplasmose nicht beobachtet. Die Parasiten sind rund, ringförmig oder haben die typische Birnform. Sie finden sich zu zweien, häufig aber auch zu vieren auf den roten Blutkörperchen liegend.

Als Überträger der Krankheit werden genannt Rhipicephalus decoloratus, Rhipicephalus Evertsi und Hyalomma aegyptium.

Piroplasmose der Schafe.

Die Krankheit wurde zuerst 1888 von *Babès* ätiologisch untersucht. Der genannte Forscher sah die Parasiten in den roten Blutkörperchen zuerst, allerdings ohne sie richtig zu deuten. Er hielt sie nämlich für Gebilde bakterieller Natur und erklärte sie für Kokken. Erst später, als man durch die Untersuchungen von *Smith & Kilborn* die Klasse dieser Parasiten näher kennen gelernt hatte, wurde auch die Piroplasmose der Schafe richtig erkannt.

Die Piroplasmose ist eine ziemlich weit verbreitete Krankheit der Schafe, deren Symptome und pathologisch-anatomische Veränderungen fast dieselben sind, wie wir sie beim Texasfieber und bei der Piroplasmose des Hundes und Pferdes kennen gelernt haben. Die Parasiten zeigen im ungefärbten Präparate lebhafte amöboide Bewegungen; es findet sich meist nur ein Parasit im Blutkörperchen, oft liegen sie aber auch zu 2, 4 und 6. Es kommen ovale, runde und birnförmige Formen der Parasiten vor. Die Krankheit läßt sich durch pirosomenhaltiges Blut auf gesunde Tiere übertragen, während unter natürlichen Verhältnissen der Rhipicephalus bursa als Überträger der Krankheit angesehen werden muß. Die Larven und Nymphen dieser Zeckenart sind nicht imstande, durch ihren Biß gesunde Tiere zu infizieren, nur die geschlechtsreifen Tiere besitzen die Fähigkeit, das infektiöse Agens beim Bisse zu übertragen.

Küstenfieber der Rinder.

Das Küstenfieber, eine Krankheit der Rinder, kommt in verschiedenen Teilen des östlichen Afrika, namentlich in Deutsch-Ostafrika und

an den Küstenstrichen bis zur Delagoabai in ziemlich weiter Verbreitung vor. Auch im Inneren Afrikas wird die Seuche, wenn auch nur strichweise, beobachtet. Das Küstenfieber ist als besondere Krankheit der Forschung entgangen bis zu den Untersuchungen *Kochs* im Jahre 1903. Der Grund hierfür lag wohl darin, daß sehr häufig die an Küstenfieber erkrankten Tiere auch mit Texasfieber-Parasiten infiziert sind.

Morphologie der Parasiten.

Die Parasiten des Küstenfiebers (Taf. III *D*) liegen wie diejenigen des Texasfiebers auf den roten Blutkörperchen. In den Anfangsstadien der Krankheit überwiegen die kleinen Stäbchen und ringförmigen Parasiten. Die Zahl der befallenen Blutkörperchen kann eine ungeheuer große sein und gegen Ende der Krankheit findet man häufig kaum ein Blutkörperchen, welches nicht mit einem, zwei oder vier Parasiten infiziert ist. Die Parasiten erinnern in ihrer Form lebhaft an kleine schmale Bazillen, die leicht gebogen oder an den Enden häkchenförmig umgebogen sind. Oft liegen sie wie Schwerter gekreuzt. Während die Piroplasmen des Texasfiebers mit so großer Regelmäßigkeit Zweiteilung zeigen, daß sie für diese Parasitenart charakteristisch ist, finden sich beim Küstenfieber viele in Kreuzform (Malteserkreuz) angeordnete Parasiten, welche der Ausdruck einer vierfachen Teilung sind. Die Ringformen der Parasiten erinnern oft an die kleinsten Tropicaringe. Erst gegen Ende der Krankheit pflegen auch weidenblattartige Formen der Parasiten aufzutreten, welche indessen nie die Größe des Piroplasma bigeminum erreichen.

Krankheitsverlauf und Obduktionsbefund.

Nicht nur durch diese morphologischen Unterschiede der Parasiten kann das Küstenfieber von dem Texasfieber differenziert werden, sondern auch der Verlauf der Krankheit ist von demjenigen der Piroplasmose des Rindes verschieden. Trotz der intensiven Infektion der Blutkörperchen mit Parasiten ist der Zerfall der Erythrozyten ein ganz geringer. Es tritt im Gegensatz zum Texasfieber nie oder fast nie Hämoglobinurie auf und ebensowenig entwickelt sich eine nennenswerte Anämie. Die Krankheit pflegt nach einer Inkubationszeit von 14 Tagen einzusetzen und im allgemeinen nach 4—6 Wochen zum Tode zu führen Bei der Obduktion findet sich ein großer Milztumor mit Infarktbildung; auch in der Leber werden infarzierte Stellen gefunden. Am charakteristischsten ist die Schwellung der Lymphdrüsen, welche stets in mehr oder minder hohem Grade vorhanden ist. Bei fast allen Kadavern der an Küstenfieber verstorbenen Rinder findet sich außerdem ein mehr oder weniger starkes Lungenödem, das wohl meist die direkte Todesursache darstellt. Als geradezu spezifisch für Küstenfieber ist das Vorkommen von zahlreichen kugeligen, nur mikroskopisch nachweisbaren Gebilden in der Milz und den Lymphdrüsen anzusehen. Diese eigenartigen, mit einer Anzahl Chromatinkörner versehenen Formen der Parasiten sind von *R. Koch* entdeckt worden und werden in der Milz dann schon gefunden, wenn Tiere geschlachtet wurden, ehe die kleinen Parasiten auf den Blutkörperchen auftraten. Sie sind so regelmäßig vorhanden, daß ihr Befund zur sicheren Diagnose der Krankheit bei geschlachteten Tieren verwertet werden kann. *Koch* hält die Bedeutung der kugeligen Gebilde noch nicht für genügend geklärt.

Schutzimpfung.

Während es mit Leichtigkeit gelingt, die Pirosomen des Texasfiebers durch subkutane Injektionen parasitenhaltigen Blutes auf gesunde Tiere zu übertragen, gelingt es mit dem Blut küstenfieberkranker Tiere nicht, auf diese Weise frische Tiere zu infizieren; selbst wenn große Dosen des Blutes mit ungeheueren Mengen von Parasiten an mehreren

Tagen hintereinander injiziert werden, kommt eine schwere oder gar tödlich verlaufende Infektion nicht zustande. Jedoch erweisen sich, wie *Koch* fand, Tiere, welche in dieser Weise mit infektiösem Blut behandelt sind, gegen die natürliche, durch Zecken vermittelte Infektion mit Küstenfieber immun, aber sie widerstehen der Infektion mit pirosomenhaltigem Blute nicht. Statt einiger Injektionen von großen Dosen infektiösen Blutes sind von *Koch* für die Zwecke der Immunisierungen in der Praxis mehrmalige Einspritzungen kleiner Dosen mit Erfolg angewandt worden.

Immunität. Beim Küstenfieber liegen die Verhältnisse bezüglich der Immunität von Tieren, die in durchseuchten Distrikten geboren und aufgewachsen sind, genau so, wie wir es beim Texasfieber gesehen haben. Auch hier findet offenbar in frühester Jugend eine Durchseuchung der Tiere statt, so daß sie zeitlebens eine ziemlich hohe Immunität gegen die natürliche Infektion besitzen. Werden aber Tiere aus küstenfieberfreien Distrikten in enzootisch verseuchte Gebiete gebracht, so erkranken sie. Die in Texasfieber-Gegenden aufgewachsenen, gegen diese Infektionskrankheit immunen Rinder sind gegen Küstenfieber nicht geschützt.

Im Serum von Tieren, welche das Küstenfieber überstanden haben, treten spezifische, d. h. nur gegen Küstenfieber, nicht aber gegen die anderen Piroplasmosen wirksame Schutzstoffe auf.

Alle diese Tatsachen haben *Koch* bestimmt, das sogenannte Küstenfieber der Rinder von der Piroplasmose der Rinder, die fast über die ganze Erde verbreitet ist, als besondere Krankheit abzugrenzen.

Übertragung durch Zecken. Die Übertragung des Küstenfiebers unter natürlichen Verhältnissen erfolgt durch Zecken. Es ist bis jetzt noch nicht mit Sicherheit festgestellt, ob mehrere Zeckenarten oder nur eine als Überträger der kleinen Parasiten in Frage kommen. Von dem Rhipicephalus australis wissen wir sicher, daß er mit der Verbreitung der Krankheit etwas zu tun hat, denn in ihm sind von *Koch* die ersten Entwicklungsstufen der Parasiten gefunden worden. Auch hier entstehen ganz ähnliche Formen, wie sie aus dem Piroplasma bigeminum in Rhipicephalus australis gefunden sind; sie sind allerdings erheblich kleiner und mit weniger Ecken und Strahlen versehen, als die gleichen Formen der Piroplasmen des Texasfiebers. Hieraus kann gefolgert werden, daß die Küstenfieber-Parasiten trotz der Abweichung in ihrem morphologischen Verhalten den echten Piroplasmen entwicklungsgeschichtlich sehr nahe stehen. Es bedarf noch weiterer Untersuchung, ob auch im Boophilus bovis und im Rhipicephalus decoloratus, beides Zeckenarten, welche der Übertragung des Küstenfiebers beschuldigt werden, die genannten Entwicklungsformen der Parasiten vorkommen. Nur durch systematische, nach dieser Richtung hin ausgeführte Untersuchungen wird sich entscheiden lassen, welche Zeckenarten das Küstenfieber übertragen.

Piroplasmen beim Menschen.

Bei einer eigenartigen, in Tälern der Rocky Mountains beobachteten fieberhaften exanthematischen Krankheit des Menschen sollten echte Piroplasmen im Blut beobachtet sein. Diese Befunde sind allerdings von keiner Seite bestätigt worden, namhafte Forscher haben die angeblichen Piroplasmen vielmehr für Kunstprodukte erklärt, die bei der Herstellung der Präparate entstanden wären.

---

48. VORLESUNG.

Tollwut (Lyssa).

Geschichtliches.

Die Tollwut, auch Lyssa, Hydrophobie, Wasserscheu, Hundswut genannt, ist eine Infektionskrankheit, welche sich in erster Linie unter den Tieren verbreitet, gelegentlich aber von diesen aus auch auf den Menschen übertragen werden kann. Daß das eigenartige Krankheitsbild der Lyssa schon im Altertum bekannt war, geht aus unverkennbaren Hinweisen auf die Wut bei Tieren in den Schriften des *Aristoteles* (4. Jahrhundert v. Chr.) hervor. *Celsus* (1. Jahrhundert n. Chr.) beschreibt die Wut auch als Menschenkrankheit und empfiehlt zur Verhütung derselben das Ausglühen der Bißwunde; *Galen* (200 n. Chr.) rät das Ausschneiden der Wunde an. Die zahlreichen Schriften, welche wir aus dem Mittelalter über Lyssa überkommen haben, beweisen, daß man über das Wesen dieser Krankheit sich die mannigfaltigsten und eigenartigsten Vorstellungen gemacht hat, und aus der dem jedesmal herrschenden System entsprechenden Anschauungsweise erklärt sich die große Menge der abenteuerlichsten Heilvorschriften, die wir in den verschiedenen alten medizinischen Werken antreffen. Die Entstehung der Wut beim Hunde führte man auf besondere Schädigungen, wie große Hitze, Durst, Unterdrückung des Geschlechtstriebes usw. zurück, für eine spezifische Infektionskrankheit sah man sie nicht an.

Erst im 19. Jahrhundert hat die experimentelle Forschung unsere Kenntnisse über die Lyssa bereichert und geklärt. Eine experimentelle Übertragung der Tollwut war schon im Jahre 1804 *Zinke* gelungen, der Speichel eines tollwütigen Hundes in eine Wunde eines gesunden Hundes brachte und diesen nach 9 Tagen unter den charakteristischen Erscheinungen der Lyssa erkranken sah. Auch ein Kaninchen und ein Hahn konnten in derselben Weise infiziert werden. Später sind vor allem die grundlegenden Studien von *Louis Pasteur* zu nennen, welcher im Jahre 1883 die Möglichkeit einer spezifischen Immunisierung gegen das noch unbekannte Virus der Hundswut wissenschaftlich durch Versuche begründete. Zwar hatte schon zwei Jahre vorher *Galtier* gezeigt, daß der Geifer wutkranker Tiere immunisierende Eigenschaften besaß, aber als Grundlage der Tollwutschutzimpfungen, wie wir sie heute anwenden, müssen die kühnen und genialen Experimente *Pasteurs* und seiner Schüler gelten.

Erreger der Wut.

Die spezifischen Erreger der Lyssa sind trotz der eifrigsten Bemühungen, die namentlich seit *Pasteurs* Untersuchungen mit den Methoden der Bakterien- uud Protozoenforschung unausgesetzt ihrer Auffindung gewidmet wurden, auch heute noch unbekannt. Es sind zwar wiederholt Mikroorganismen, Bakterien, Sproßpilze, Protozoen beschrieben worden, denen einzelne Forscher eine ätiologische Bedeutung beimaßen, aber alle diese Befunde haben einer strengen Kritik nicht standgehalten. Vielleicht stehen besondere Gebilde, die von *Negri* in neuester Zeit mit einer großen Regelmäßigkeit im Zentralnervensystem an Wut verendeter Tiere gefunden worden sind, in Beziehung zu der Ätiologie dieser Krankheit. Wir werden auf die Form und Bedeutung der *Negri*schen Körperchen weiter unten eingehen. Zunächst seien die Wirkungen des Lyssavirus im Tierversuch einer kurzen Betrachtung unterzogen.

Tierexperimente.

Seit *Galtier* (1874) wird zu Tierversuchen für Lyssa fast ausschließlich das Kaninchen benutzt, welches für das Virus hochempfänglich ist. *Pasteur* hatte nachgewiesen, daß der Infektionsstoff eine besondere Affinität zum Zentralnervensystem hat und in fast allen Teilen, namentlich aber im verlängerten Mark, während der Krankheit in starker Konzentration vorhanden ist. Da wir in dem steril herauspräparierten Mark an Tollwut verendeter Tiere nicht mit dem Vorhandensein anderer Mikroorganismen zu rechnen brauchen, sondern das Wutgift gewissermaßen in Reinkultur vor uns haben, so kann man sich über dessen Verhalten im Tierversuch und über seine biologischen Eigenschaften dadurch unterrichten, daß man Emulsionen solchen Markes auf Tiere verimpft.

Auf Kaninchen läßt sich die Wut so in verschiedenster Weise übertragen. Die sicherste Infektionsmethode ist die subdurale Impfung, die schon *Pasteur* anwandte. Man trepaniert nach Spaltung der Haut und Entfernung des Periosts mittelst einer Handtrephine ein kleines Knochenstück von etwa 6 *mm* im Durchmesser in der Höhe des hinteren Augenwinkels neben der Mittellinie aus dem Schädeldach des Tieres heraus und injiziert unter die freiliegende Dura mittelst einer gebogenen Kanüle wenige Tropfen einer Markemulsion. Nach Entfernung der Kanüle wird die Hautwunde vernäht und mit Kollodium verklebt. Ebenso sichere Resultate gibt die intracerebrale Methode, bei welcher nach Anbohrung des Schädeldaches durch einen Drillbohrer eine starke Kanüle durch die Lamina interna direkt in das Gehirn eingestoßen und durch sie etwa 0·2 *ccm* Markemulsion injiziert wird. Die Tiere vertragen diese Behandlung, wenn sie sachgemäß ausgeführt wird, gut. Eitrige Meningitis tritt, wenn anders das Mark frisch war und unter aseptischen Kautelen gearbeitet wurde, fast nie ein. Die Kaninchen erkranken infolge dieser Impfung nach Ablauf des Inkubationsstadiums mit absoluter Sicherheit an Wut. Auch die intramuskuläre Injektion gibt zuverlässige Resultate, wenn genügende Mengen der Gehirnemulsion, nach *Marx* 3—5 *ccm*, zu beiden Seiten der Wirbelsäule in die Rückenmuskulatur injiziert werden.

Von verschiedenen Seiten ist auch die intraokulare Impfung empfohlen worden, bei welcher nach Ablassen des Kammerwassers geringe Mengen der Markemulsion in die vordere Augenkammer des Kaninchens verbracht werden. Diese Methode steht den bisher erwähnten Verfahren an Sicherheit zweifellos nach. Auch die intravertebrale, intravenöse und

subkutane Einverleibung des Lyssavirus sind weniger empfehlenswert, wenn auch durch sie sehr häufig die Wutübertragung gelingt.

Die Frage, ob das Wutgift auch von Schleimhäuten aus wirkt, ist lange Zeit Gegenstand der Kontroversen gewesen. Namentlich von *Galtier* wurde behauptet, daß von den Schleimhäuten des Mundes und der Luftwege eine Aufnahme der Erreger in den Organismus stattfinden könne. Nachprüfungen haben die Richtigkeit dieser Behauptung nicht erweisen können. *Högyes* erhielt positive Resultate bei Einspritzung in die Nasengänge. Man geht wohl nicht fehl, wenn man annimmt, daß intakte Schleimhäute für das Wutgift impermeabel sind, und daß dort, wo man Schleimhäute als Eintrittspforten annehmen zu müssen glaubt, Rhagaden oder kleine Verletzungen, die häufig übersehen werden, vorlagen. Daß die Schleimhäute des Digestionstraktus als Invasionspforten nicht in Betracht kommen, ist durch größere Versuche *Nocards* erwiesen, welcher Füchse längere Zeit erfolglos mit dem Fleisch tollwütiger Hunde fütterte.

Fundorte des Virus im infizierten Organismus.

Fragen wir uns nun nach den Fundorten des Lyssavirus im Körper des an Wut erkrankten oder gestorbenen Tieres, so sahen wir bereits, daß es in konzentriertester Form stets im Zentralnervensystem aufgespeichert ist. Ebenso regelmäßig wird es in den Speicheldrüsen und deren Sekret gefunden. Auch periphere Nerven erweisen sich häufig, aber keineswegs immer als gifthaltig. Von anderen Körpergeweben bzw. Ex- oder Sekreten, in denen gelegentlich das Lyssavirus vorkommen kann, werden Nebennieren, Tränendrüsen, Milch, Glaskörper, Lymphe genannt. In den zellfreien Körpersäften und im zirkulierenden Blut ist ein Nachweis bisher niemals gelungen. Man muß aus diesem Grunde den Angaben einzelner Autoren, welche das Gift in den Föten wutkranker Tiere nachgewiesen haben wollen, skeptisch gegenüberstehen.

Die Aufnahme des Virus und die Leitung von der Infektionsstelle zum Zentralnervensystem geschieht in erster Linie durch die Nervenbahnen. Dies läßt sich mit Sicherheit im Tierversuch beweisen, wenn man Schnittflächen größerer Nerven, z. B. des Ischiadicus, infiziert. Hier tritt mit Sicherheit Lyssa ein, und zwar erweist sich das Lendenmark früher virulent, als höher gelegene Abschnitte des Rückenmarks und das Gehirn. Wenn dagegen ein zentral gelegenes Stück des betreffenden Nerven reseziert wird, so bleibt die Erkrankung aus.

Resistenz des Lyssavirus.

Das in Gehirn und Mark enthaltene Lyssavirus ist ziemlich widerstandsfähig gegen äußere Schädigungen aller Art. 1‰ige Sublimatlösung vermag erst nach einer Einwirkung von 2—3 Stunden, 5%ige Karbolsäure nach etwa 5 Minuten, Formalindämpfe nach 30 Minuten eine Markemulsion unwirksam zu machen. Durch höhere Temperaturen wird die Virulenz sehr schnell vernichtet: bei 50° C in etwa einer Stunde, bei 60° in wenigen Minuten. Kälte dagegen ist ein gutes Konservierungsmittel für das Wutgift. Temperaturen von — 35° C wirken selbst in längerer Zeit höchstens abschwächend ein. Markemulsionen, die bei — 5° aufbewahrt werden, erweisen sich noch nach einem Jahr als virulent. Gegen direktes Sonnenlicht und gegen Austrocknung ist die Resistenz nur sehr gering. Fäulnisprozesse wirken nur langsam schädigend ein, es gelingt der Nachweis des Lyssavirus in der Medulla oblongata durch das Tierexperiment häufig noch

bei Kadavern, die schon mehrere Wochen vergraben und stark in Verwesung übergegangen waren.

Virulenz. Die Virulenz des Lyssavirus wird aus seinen Wirkungen bei Verimpfung auf Kaninchen bestimmt. Wenn man Kaninchen gleich starke Emulsionen vom Rückenmark verschiedener, an Wut verendeter Tiere subdural injiziert, so wird der Tod der Tiere je nach der Virulenz des Virus in verschiedener Zeit eintreten. Die Virulenz ist also nicht immer die gleiche. Die Inkubationszeit schwankt zwischen einer Woche und einem Vierteljahr *(Marx)*.

Die Virulenz des Wutgiftes läßt sich für die einzelnen Tierarten in verschiedener Weise künstlich abschwächen und auch erhöhen. Namentlich die Abschwächungsmethoden sind praktisch wichtig, weil sie zu der Tollwutschutzimpfung, wie wir sehen werden, gebraucht werden. Die Steigerung der Virulenz für Kaninchen wird durch fortgesetzte Passagen durch diese Tierart erreicht. Wenn man Rückenmark eines nach spontaner Wutinfektion eingegangenen Hundes — *Pasteur* hat für dieses Virus die Bezeichnung „Straßenvirus“ eingeführt — einem Kaninchen nach Eröffnung der Schädelhöhle unter die Hirnhaut bringt, so erkrankt das Tier nach etwa 2—3 Wochen an Wut. Wird nun mit dem Mark dieses Tieres in gleicher Weise ein zweites, von dem zweiten ein drittes geimpft usw., so nimmt die Virulenz des Markes für Kaninchen allmählich immer mehr zu. Die Inkubationszeit wird eine immer kürzere, bis sie schließlich 7 Tage beträgt und dann konstant wird. Auch der Krankheitsverlauf wird mit der Verkürzung der Inkubationszeit ein rascherer, als bei abgeschwächtem Marke. Man nennt ein solches Virus, welches durch längere Kaninchenpassagen eine konstante Pathogenität für Kaninchen angenommen hat, „Virus fixe“.

Wenn man Virus fixe in möglichst trockener Luft bei konstanter Temperatur trocknet, so kann nach der Dauer dieser Trocknung in leichter und absolut zuverlässiger Weise ein Mark gewonnen werden, dessen Virulenzgrad für Kaninchen man genau kennt. Die Abschwächung erfolgt hier allerdings allem Anscheine nach nicht dadurch, daß das Gift qualitativ verändert wird, sondern es tritt durch den Trocknungsprozeß in quantitativer Beziehung eine Verminderung des Virus ein. *Högyes* konnte nämlich zeigen, daß auch Emulsionen von virulentem Mark, wenn sie stark verdünnt werden, Tiere je nach dem Verdünnungsgrade in verschieden langen Zeiträumen töten und bei ganz starker Verdünnung sich auch als völlig avirulent, aber doch immunisatorisch wirksam erweisen. Mark, welches 1 oder 2 Tage getrocknet wurde, ist für Kaninchen bei subduraler Einverleibung noch ebenso virulent wie frisches. Fünftägiges Mark verlängert die sonst dem Virus fixe zukommende Inkubationszeit (7 Tage) schon um 8—12 Tage. Bei 6—7tägigem Mark wird der Erfolg des Tierexperiments schon sehr unsicher und 8 Tage getrocknetes Mark ist in den meisten Fällen wirkungslos. Für den Menschen scheint auch frisches Virus fixe nach Versuchen von *Nitsch* bei subkutaner Einverleibung keine Schädigungen hervorzurufen. Es ist also durch die Passage des Straßenvirus durch Kaninchen ein Verlust der Infektiosität für den Menschen zustande gekommen, also eine qualitative Änderung, denn für Kaninchen besitzt dasselbe Virus fixe ja eine konstante starke Virulenz. Wir werden auf diese Frage bei Besprechung der Schutzimpfung zurückkommen. Abschwächung des Lyssavirus läßt

sich auch dadurch erreichen, daß man an Affen oder Hühnern Passagen vornimmt. Auffallenderweise bewirken auch länger dauernde experimentelle Übertragungen von Hund zu Hund eine Abschwächung des Giftes für Hunde und andere Tierarten.

Verbreitung der Tollwut. Die Tollwut ist heutzutage noch in allen der Kultur erschlossenen Ländern mit Ausnahme von England verbreitet. Sie tritt jedoch meist hie und da nur in vereinzelten Fällen auf. Früher kam es mitunter zu einer solchen Häufung der Erkrankungen unter den Hunden, und von ihnen ausgehend unter den Menschen, daß man von Wutepidemieen sprechen konnte. Lyssa-Epizootieen bzw. -Epidemieen herrschten z. B. 1851 in Hamburg, 1852 in Berlin, 1861 in den Rheinlanden, 1863—1871 in Württemberg, 1865—1866 in Sachsen. Jetzt ist, da wir strenge sanitätspolizeiliche Maßnahmen gegen die Ausbreitung der Wut besitzen, der Ausbruch großer Epizootieen so gut wie ausgeschlossen. Auch in Deutschland ist die Lyssa heimisch, wenn auch in geringerem Grade als in anderen europäischen Ländern, namentlich Rußland, Ungarn, Galizien, Norditalien, Spanien, Belgien und Frankreich, die stark verseucht sind. England ist wegen des Verbotes der Einfuhr von Hunden, nachdem es sich einmal durch äußerst strenge Maßnahmen von Tullwut befreit hatte, jetzt dauernd frei von Lyssa.

Die Tollwut ist, wie bereits kurz erwähnt, zunächst eine Krankheit der Tiere. Es können wohl sämtliche Säugetiere von ihr befallen werden. Die natürliche Übertragung des Giftes geschieht hauptsächlich dadurch, daß der Speichel wutkranker Tiere mit der verletzten Haut anderer Tiere oder auch des Menschen in Berührung kommt. Meist geschieht die Infektion beim Biß der erkrankten Tiere. In den europäischen Ländern sind es in erster Linie die Hunde, welche für die Weiterverbreitung des Giftes in Betracht kommen, denn die Hunde werden bekanntlich während der Krankheit besonders bissig und haben außerdem, da sie frei herumlaufen, am häufigsten Gelegenheit, andere Tiere oder den Menschen zu infizieren. Über die Ausbreitung der Wut geben uns die Erkrankungen unter den Menschen kein richtiges Bild, denn wir sind, wie wir später sehen werden, durch ein wirksames Schutzimpfungsverfahren imstande, den Ausbruch der Wut bei der Mehrzahl der von tollen Tieren gebissenen Menschen zu verhüten. Wir müssen also als Maßstab für die Ausbreitung der Lyssa die Wuterkrankungen der Tiere heranziehen. Wenn man aus den letzten 15 Jahren, über welche vollständige statistische Angaben vorliegen (1886—1901), die Tollwutfälle, die unter Tieren vorkamen, einer näheren Betrachtung unterzieht, so ergibt sich über die Verbreitung der Krankheit in Deutschland folgendes: Es sind in diesem Zeitraum nachweislich an Tollwut eingegangen oder infolge derselben getötet worden 11306 Tiere, darunter 9069 Hunde, 1664 Rinder, 191 Schafe, 110 Pferde, 79 Katzen, 175 Schweine, 16 Ziegen, 1 Esel und 1 Fuchs. Von den einzelnen Bundesstaaten des Reiches und von den Provinzen Preußens blieben in dem angegebenen Zeitraum von der Wut nur Württemberg, Mecklenburg-Strelitz und Schaumburg-Lippe völlig verschont. Die meisten Fälle hatten aufzuweisen die Provinzen Posen (22·9%), Ostpreußen (21·6%), Schlesien (16·8%), Westpreußen (13·6%), das Königreich Sachsen (9·9%) und Bayern (3·6%). Die den am stärksten befallenen preußischen Regierungsbezirken benachbarten Provinzen weisen zwar auch noch höhere Zahlen auf (Pommern 4·4%,

Brandenburg 1·4%), als die übrigen, waren aber gegenüber jenen Grenzgebieten immerhin wesentlich weniger betroffen. Wir sind absichtlich auf diese Zahlenverhältnisse etwas ausführlicher eingegangen, weil sie deutlich beweisen, daß in denjenigen Landesgebieten die meisten Tollwutfälle vorkommen, welche die östliche Grenze des Reiches bilden. Der Grund für diese Tatsache ist darin zu suchen, daß die Krankheit hier aus den stark durchseuchten Nachbarländern (Rußland, Ungarn) immer wieder von neuem eingeschleppt wird.

Verlauf der Wut bei Tieren. Die Wut bei Hunden und ebenso auch bei den anderen, in gleichem Maße empfänglichen Tierarten nimmt wohl stets, sobald sich erst einmal die äußeren Zeichen der Krankheit bemerkbar gemacht haben, einen tödlichen Verlauf. Sie tritt in zwei verschiedenen Formen auf: als „rasende Wut" (Tollwut) und als sogenannte „stille Wut". Der Ausbruch der Krankheit erfolgt nicht unmittelbar nach der infizierenden Verletzung, sondern es geht ihm ein Inkubationsstadium voraus, das meist 3—6, seltener 7—10 Wochen währt, in seiner Dauer jedoch auch einerseits bis zu einer Woche herunter- oder andrerseits bis zu 5—7 Monaten hinaufgehen kann. Während dieser Zeit erscheinen die Tiere völlig gesund, sind aber trotzdem, wie mehrfach festgestellt werden konnte, fähig, die Krankheit auf andere Tiere oder Menschen zu übertragen.

Rasende Wut. In dem auf diese Inkubationszeit folgenden ersten Stadium der eigentlichen Krankheit sind die Hunde bald auffallend freundlich, bald mürrisch und träge, ungehorsam und scheu. Sie sind unruhig und wechseln häufig ihre Lagerstätte, wobei ihre Mattigkeit und Schwerfälligkeit auffällt. Sie fressen im allgemeinen wenig, verschlingen aber manchmal schon jetzt unverdauliche Gegenstände, wie Holz, Stroh, Federn und dergleichen. Die alte Bißwunde scheint empfindlich zu sein und wird viel geleckt, bricht wohl auch mitunter wieder auf. Nach 1—3 Tagen geht dieses Stadium in ein zweites, meist 3—5 Tage dauerndes über, das durch die anfallweise auftretenden Paroxysmen der rasenden Wut besonders charakterisiert ist. In dieser Zeit zeigt sich ein auffallender Drang zum Herumschweifen und zum Beißen. Die Tiere sind ohne jede Veranlassung zornig und verbeißen sich häufig in irgendwelche Gegenstände derart, daß ihnen die Zähne ausfallen. Ihre Stimme ist mehr heulend als bellend, die einzelnen Anschläge sind nicht wie beim gewöhnlichen Bellen getrennt, sondern gehen ineinander über. Eine eigentliche Wasserscheu besteht nicht, ebensowenig ist die weitverbreitete Ansicht richtig, daß wutkranke Hunde stets geradeaus laufen und den Schwanz eingezogen tragen. Die Angaben über Wasserscheu sind wohl auf die während dieses Stadiums häufig auftretenden reflektorischen Schlingkrämpfe zurückzuführen, die eine große Unlust zum Fressen und Saufen zur Folge haben. Die Neigung, unverdauliche Dinge zu fressen, tritt jetzt noch mehr zutage, dabei ist die Schleimhaut des Maules auffallend trocken und die Tiere magern schnell ab. Als drittes und letztes Stadium der Krankheit folgt dasjenige der Lähmungen, die meist in den Muskelgruppen der hinteren Extremitäten beginnen und mitunter von Krampfanfällen unterbrochen sind. Die Stimme wird heiser und die Tiere gehen meist am 5. oder 6. Tage dieses Stadiums bewußtlos zugrunde.

Stille Wut. Von diesem kurz skizzierten Bilde der rasenden Wut unterscheidet sich dasjenige der sogenannten stillen Wut dadurch, daß die Erscheinungen

des zweiten Stadiums hier völlig zurücktreten oder fehlen und daß sich die Lähmungen früher einstellen.

Lyssa des Menschen.

Wenden wir uns nun der Wuterkrankung des Menschen zu, so muß zunächst betont werden, daß nicht alle, die von tollwütigen Tieren gebissen werden, an Wut erkranken. Dasselbe gilt übrigens auch für die verschiedenen Tierarten. Diese Tatsache ist aber weniger einer ungleichen Empfänglichkeit des Menschen und der Tiere für das Wutgift zuzuschreiben, als vielmehr der Tatsache, daß nicht bei jedem Biß genügende Mengen des Virus in die Wunde gelangen. Wenn nämlich Hunde mehrfach hintereinander beißen, so haften zuletzt an ihren Zähnen wahrscheinlich nur geringe Mengen des infektiösen Geifers,

Fig. 104.



*Negri*sche Körperchen in einem Schnitt durch das Ammonshorn eines an Wut verendeten Kaninchens. Starke Vergrößerung.

ferner wird beim Biß in bekleidete oder stark behaarte Körperteile das Gift vielfach durch die Bekleidungsstücke oder Haare zurückgehalten. Auch die Tiefe und Ausdehnung der Verletzung spielt eine große Rolle. Im allgemeinen kann man sagen, daß durch große und tiefe Wunden die Gefahr der Infektion wesentlich erhöht wird. Aus diesem Grunde sind auch in Gegenden, wo der Wolf vorkommt, die Bißverletzungen durch diese Tiere besonders gefürchtet. Gesichtswunden und Verletzungen der Hände und Arme sind häufiger die Eintrittspforten der Wuterreger, als solche der übrigen Körperteile.

Die Inkubationszeit der Wut beim Menschen dauert durchschnittlich etwa 40—60 Tage; für diejenigen seltenen Fälle, in denen

die Krankheit erst sehr viel später nach der Bißverletzung ausbricht (es sind schon Inkubationsstadien bis zu einem Jahre beobachtet worden), könnte man annehmen, daß das Wutgift irgendwo im Körper, beispielsweise in dem der Bißwunde zunächst gelegenen Gewebe eingekapselt wurde und von dort aus sich erst gelegentlich weiter verbreitet.

Die Krankheitserscheinungen des wutkranken Menschen, deren Bild allerdings durch die individuellen Eigentümlichkeiten des Patienten sich sehr verschieden gestaltet, beginnen meist mit einem 1—2tägigen Anfangsstadium, in welchem Kopfschmerz, Schlaflosigkeit und Unruhe, abnorme Sensationen, mitunter Anschwellung und Schmerzhaftigkeit der alten Bißstelle, Schlingbeschwerden und infolgedessen Abneigung gegen Essen und Trinken zur Beobachtung kommen. Die Schlingbeschwerden steigern sich dann im folgenden, 1—3 Tage dauernden Stadium bis zu schweren reflektorischen Schlundkrämpfen, denen sich allmählich Krämpfe der Atmungsmuskulatur sowie der Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten anschließen. In der anfallsfreien Zeit beherrschen Angstzustände und Delirien das Krankheitsbild. Gewöhnlich besteht starker Speichelfluß. Der Kranke wird von sehr heftigem Durst geplagt, bekommt aber bei jedem Schluckversuch, ja oft schon beim Anblick des ihm dargebotenen Getränkes Krämpfe. Er ist auffallend unruhig, springt oft von seinem Lager auf, tobt, schreit, schlägt um sich, bietet also die Zeichen der rasenden Wut dar. Auch hier folgt als letztes Stadium dasjenige der Lähmungen: in ihm tritt nach raschem Kräfteverfall, sehr häufig infolge akuter Herzlähmung, der Tod ein.

Wie bei Tieren kommt auch bei Menschen die sogenannte stille Wut vor; ja diese Form der Lyssa ist beim Menschen die häufigere. Depressionszustände, die bald in Stupor übergehen, beherrschen das Krankheitsbild.

Obduktionsbefund. Die pathologischen Veränderungen, welche an Wut verendete Menschen oder Tiere bieten, haben im allgemeinen wenig Charakteristisches, wenn man nicht den bei Hunden regelmäßig auffallenden Befund von allerlei unverdaubaren Gegenständen im Magen (Holz, Glasscherben, Haare usw.) hierher rechnen will. Gehirn und Rückenmark sind meist hyperämisch und von kleinen Erweichungsherden, mitunter auch von Blutungen durchsetzt. *Babes* beschreibt als für die Wut typische Veränderungen eine mit Schwund der chromatischen Elemente und Vakuolenbildung einhergehende Degeneration der Nervenzellen des Rückenmarkes, sowie die Einwanderung von embryonären Gebilden und kleinen, teilweise hyalinen, bräunlichen, von einer weißen Zone umgebenen Körperchen sowohl in die Nervenzellen selbst, als auch in deren Umgebung. In Schnitten sollen regelmäßig kleine Knötchen (sogenannte „Wutknötchen“) gefunden werden, die in der Umgebung von Nervenzellen liegen und durch eine Ansammlung embryonaler Zellen entstehen. Auch *Högyes* hält ein frühes Zugrundegehen des Chromatins in den Nervenzellen für charakteristisch, welches in den der Verletzung zunächst gelegenen Teilen des Rückenmarks zuerst bemerkbar sein soll. *Van Gehuchten* und *Nehis* halten einen Schwund der Nervenzellen und eine Wucherung der Kapselendothelien in den Spinalganglien und den Ganglien des Sympathicus für diagnostisch verwertbar, *Golgi* Vakuolenbildung in den Zellen des Gehirns und des verlängerten Markes sowie eine progressive Atrophie an den Zellfortsätzen und in späteren Stadien

der Krankheit eine körnig-fettige Degeneration der Nervenzellen. Wenn die genannten Erscheinungen auch in vielen Fällen von Lyssa gefunden werden und somit die Diagnose erleichtern können, so kommen sie doch zweifellos nicht ausschließlich bei der Tollwut vor und auch bei dieser nicht mit absoluter Regelmäßigkeit.

Negrische Körperchen.

Größere Bedeutung muß dagegen den von *Negri* beschriebenen Körperchen (s. Fig. 104) beigemessen werden. Dieser Autor teilte im Jahre 1903 mit, daß er in verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems, besonders aber im Ammonshorn lyssakranker Menschen und Tiere regelmäßig eigenartige, intrazellulär liegende Körperchen gefunden habe. Bei zahlreichen Kontrolluntersuchungen von Hirnen gesunder bzw. an anderen Krankheiten gestorbener Tiere und Menschen habe er diese Gebilde stets vermißt. Der Durchmesser der Körperchen ist ein sehr verschiedener, er schwankt zwischen 1 und 27 μ. Die Gestalt ist eine runde, ovale oder bei größeren Formen auch elliptische und birnförmige. Die innere Struktur ist von wabenartiger Beschaffenheit und weist eine oder mehrere vakuolenartige Gebilde auf; den äußeren Abschluß der Körperchen bildet eine deutliche Membran.

Die *Negri*schen Körperchen lassen sich in Zupf- bzw. Ausstrichpräparaten frischer Hirne in ungefärbtem Zustande nur von Geübten erkennen. Wesentlich erleichtert wird ihre Auffindung, wenn das Gehirn nach der Schnelleinbettungsmethode mittelst Aceton und Paraffin (s. Anhang) fixiert und aus ihm Schnittserien angefertigt und nach *Mann* gefärbt werden. Die etwa 6 μ dicken Schnitte kommen für 1—4 Minuten in folgende Farblösung: 35 *ccm* 1%ige wässerige Methylenblaulösung + 35 *ccm* 1%ige wässerige Eosinlösung + 100 *ccm* Aq. dest. Nach kürzerem Abspülen in Wasser und absolutem Alkohol kommen die Schnitte für 15—20 Sekunden in Alkohol absolutus, dem auf 30 *ccm* 5 Tropfen einer 1%igen Lösung von Natronlauge in absolutem Alkohol zugefügt ist. Hierauf folgt wieder Abspülen in reinem Alkohol, Übertragung in reines Wasser für 1 Minute, dann in leicht mit Essigsäure angesäuertes Wasser für 1—2 Minuten, schnelle Entwässerung und Einbettung in Kanadabalsam. Dieses Färbeverfahren gibt gute Bilder und ermöglicht nicht nur ein leichtes Auffinden der rot auf blauem Grunde erscheinenden Gebilde, sondern auch eine genauere Orientierung über ihre Struktur. Man erkennt deutlich eine feine blaugefärbte Membran an den Körperchen und im Innern der homogenen rotgefärbten Masse verschiedene Vakuolen, in deren Zentrum mitunter ein dunkelblau gefärbtes, ring-, stab- oder punktförmiges Gebilde sichtbar ist. Die Anordnung der Vakuolen scheint bei den größeren Formen keine regellose zu sein, man sieht bei den runden und ovalen Formen meist 1 oder 2 größere Vakuolen von einem Kranz kleinerer umgeben oder aber bei den elliptischen Formen 3—6 Vakuolen eine Kette bildend. Mitunter kann man die großen elliptischen Formen auch durch einen schräg verlaufenden Spalt in 2 Teile getrennt finden.

Negri hält diese Gebilde für Protozoen und sieht sie, da zahlreiche Kontrolluntersuchungen an Gehirnen gesunder oder wenigstens nicht wutkranker Menschen und Tiere negativ ausfielen, für die Erreger der Lyssa an. Seine Befunde sind sowohl was die Beschreibung der Körperchen und ihre Verteilung im Zentralnervensystem, als auch ihr ausschließliches Vorkommen bei Lyssa anbetrifft, bereits von vielen Seiten

bestätigt worden. Die diagnostische Verwertbarkeit dieser Gebilde hat jüngst *Bohne* zum Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht. Er fand die Körperchen bei 109 Tieren, deren Tollwut durch das Tierexperiment festgestellt war, 99mal, obwohl er hier nur das Ammonshorn untersuchte. Niemals blieben Kaninchen bei der diagnostischen Impfung am Leben, wenn jene Körperchen nachgewiesen waren. Bei zwei Menschen, die an Lyssa verstorben waren, wurden die Gebilde ebenfalls in großer Menge im Ammonshorn gefunden, in geringerer Zahl auch im Kleinhirn, vereinzelt in der Rinde, Medulla oblongata, Thalamus opticus und Ala cinerea; sie wurden vermißt im Rückenmark, der Brücke und im Nucleus caudatus.

Nach diesen Ergebnissen ist die Untersuchung von verdächtigen Hirnen auf *Negri*sche Körperchen für die Diagnose von großem Wert, denn es läßt sich bei Anwendung der genannten Methoden schon in wenigen Stunden bei positivem Befunde ein Urteil fällen, welches der Tierversuch meist erst in der dritten Woche liefert. Bei negativem Befunde muß allerdings stets die diagnostische Verimpfung des Gehirns auf Tiere vorgenommen werden.

Daß die *Negri*schen Körperchen Gebilde sind, welche für Tollwut spezifisch sind, scheint somit festzustehen. Damit ist aber keineswegs gesagt, daß sie Protozoen und auch die Erreger der Lyssa sind. Wenn wir sie als Erreger auffassen wollten, so wäre vorläufig die Tatsache unerklärlich, daß wir sie in dem Rückenmark wutkranker Tiere, welches doch im Tierversuch regelmäßig mit positivem Erfolge verimpft wird, niemals finden. Auch würde sich die Erfahrung *Schueders* mit dieser Annahme nicht vereinbaren lassen, daß Markemulsionen, welche durch bakteriendichte Filter geschickt wurden, dennoch bei Kaninchen Wut erzeugten. Möglicherweise stellen sie aber doch bestimmte Entwicklungsstadien des an sich noch unbekannten Erregers dar. Weitere Untersuchungen werden die Bedeutung der *Negri*schen Gebilde, die von einigen Autoren für spezifische Zellveränderungen gehalten werden, zu klären haben.

Experimentelle Lyssadiagnose.

Als sicherste Methode, Lyssavirus im Tierkadaver bzw. in der menschlichen Leiche nachzuweisen, muß der Tierversuch gelten, und zwar die Verimpfung einer Emulsion des verlängerten Markes auf Kaninchen. Wenn das zu untersuchende Mark frisch ist, so empfiehlt sich die subdurale Injektion. Ist dagegen das Mark schon in Fäulnis übergegangen, so ist die intramuskuläre Einverleibung der subduralen vorzuziehen, weil bei letzterer eine eitrige Meningitis entstehen würde. Nach *Marx* geht man in diesen Fällen derart vor, daß man zur Verreibung der Medulla oblongata nicht wie gewöhnlich Bouillon verwendet, sondern $1^0/_0$ige Karbollösung. Wenn man die Emulsion 24 Stunden im Eisschrank stehen läßt und dann mehrere Kaninchen in der früher beschriebenen Weise intramuskulär impft, so hat das Desinfektionsmittel die Fäulnisbakterien meist vernichtet oder soweit geschädigt, daß sie eine Septikämie der Tiere nicht mehr hervorrufen und das resistentere Lyssavirus seine Wirksamkeit entfalten kann.

Die diagnostischen Tierversuche geben uns, wenn die Fäulnis des Markes nicht allzuweit vorgeschritten war, einen absolut zuverlässigen Aufschluß, ob bei dem betreffenden Tiere Wut vorlag oder nicht. Es kommt unter den überaus zahlreichen Impfungen, welche in den Wutinstituten ständig ausgeführt werden, kaum jemals vor, daß der Tier-

versuch in Fällen, wo das betreffende Tier nachweislich Menschen oder andere Tiere infiziert hatte, versagt. Wenn auch die mit Straßenvirus subdural geimpften Kaninchen in der Regel in der dritten Woche eingehen, so kommen doch gelegentlich, wie wir früher sahen, auch länger dauernde Inkubationszeiten vor. Namentlich gilt dies für solche Fälle, in denen in Phenollösung verriebenes Mark zur Impfung verwendet werden mußte. Hier ist möglicherweise das Lyssavirus durch das Desinfektionsmittel so abgeschwächt, daß die Wut erst sehr viel später zum Ausbruch kommen kann. Nach *Schueder* starben von Tieren, welche mit Karbolsäureemulsionen behandelt waren, im Laufe der 4. Woche noch 20%, im Laufe der 5. Woche noch 14%. Selbst am 86., 101. und 122. Tage nach der Impfung gingen solche Tiere noch unter den typischen Erscheinungen der Wut zugrunde. Aus diesen Befunden ergibt sich, daß die Beobachtungszeit der infizierten Kaninchen mindestens auf zwei bis drei Monate ausgedehnt werden muß.

Die Aufgaben der Tollwutprophylaxe erstrecken sich nach zwei Richtungen hin. Einerseits kommt es darauf an, die Möglichkeit einer Infektion bei Mensch und Tier auf das geringste Maß herabzusetzen, und andrerseits gilt es, wenn eine Infektion beim Menschen zustande gekommen ist, den Ausbruch der Krankheit zu verhüten. Beide Aufgaben lassen sich mit gutem Erfolge lösen. *Prophylaxe.*

Was zunächst die Maßnahmen anbetrifft, die zur Verminderung der Infektionsgefahr dienen sollen, so sind diese in erster Linie durch gesetzliche Verordnungen festgelegt (Reichs-Viehseuchen-Gesetz und Ausführungsbestimmungen). Die Besitzer von solchen Haustieren, die an Tollwut erkrankt oder derselben verdächtig sind, haben der Polizeibehörde Meldung zu erstatten und die Tiere entweder sofort zu töten oder sicher einzusperren. Ebenso sind die Tierärzte zu sofortiger Anzeige etwaiger Fälle von Wutverdacht bei Tieren verpflichtet. Die Polizeibehörde nimmt alsdann die Überwachung bzw. Unschädlichmachung sämtlicher Tiere in die Hand, die von jenen tollwütigen oder tollwutverdächtigen Tieren gebissen wurden. Ist der Ausbruch der Tollwut durch den beamteten Tierarzt festgestellt worden, so sind alle gebissenen Hunde, Katzen usw. zu töten. In diesem Falle wird ferner eine allgemeine Hundesperre verhängt, und zwar für die Dauer von 3 Monaten und für einen Umkreis von 4 Kilometern um die ganze Gegend, in welcher der tolle Hund gesehen worden ist. Es ist hier nicht möglich, auf alle diese gesetzlichen Vorschriften, die sich auch auf die Beseitigung der Kadaver tollwutkranker Tiere und auf die Desinfektionsmaßnahmen beziehen, näher einzugehen. Ihre Erfolge sind unverkennbar und würden vielleicht noch bessere sein, wenn die Bevölkerung die gewissenhafte Ausführung der vorgeschriebenen Maßnahmen den Behörden mehr erleichtern würde, als dies bisher, teils aus Gleichgültigkeit, teils aus mangelnder Kenntnis über die Bedeutung und Verbreitung der Wut geschieht. Jedenfalls ist seit der Durchführung der erwähnten sanitätspolizeilichen Gesetze, die durch Besteuerung der Hunde und namentlich durch den Maulkorbzwang noch wirksam unterstützt werden, die Zahl der Tollwutfälle unter den Hunden bedeutend zurückgegangen. Während in Deutschland (nach statistischen Berechnungen aus den Jahren 1889—1894) ein toller Hund auf 99961 Einwohner kommt, stellen sich diese Zahlen für Frankreich (in demselben Zeitraum) auf 1:29945, für Österreich (1885 bis

1888) auf 1:27534 und für Ungarn (1890—1892) auf 1:15614. Da diese Länder den unsrigen annähernd gleichartige gesetzliche Vorschriften für die Bekämpfung der Wut haben, ist der größere Erfolg in Deutschland zweifellos der strengeren Durchführung der erlassenen Vorschriften zu verdanken.

Wenden wir uns nun schließlich den Maßnahmen zu, die nach Bißverletzungen durch wutkranke Tiere den Ausbruch der Erkrankung beim Menschen verhüten sollen, so ist zunächst zu betonen, daß alle inneren Mittel, welche zu diesem Zwecke empfohlen worden sind (Belladonna, Kanthariden, Kalomel, Arsenik usw.), wahrscheinlich völlig nutzlos sind. Wichtiger und aussichtsvoller ist schon die Behandlung der Wunde, welche die Eintrittspforte des Wutgiftes bildet. Das Ausbrennen der Wunde mit glühendem Eisen oder Ätzung mit rauchender Salpetersäure sind hier die empfehlenswertesten Maßnahmen, die Anwendung von Höllenstein ist deswegen unrationell, weil dessen Wirkung nicht tiefer in die Gewebe reicht und sich unter dem gebildeten Schorf das Virus ungestört weiter verbreiten kann. Auch das Ausschneiden der Wunde, das namentlich früher vielfach empfohlen wurde, ist zu verwerfen, weil hier durch Eröffnung größerer Gewebsspalten und Durchtrennung von Nerven möglicherweise dem Gift das Eindringen in den Körper erleichtert wird. Aber nur wenn eine sachgemäße Kauterisation der Wunde kurze Zeit nach der Verletzung vorgenommen wurde, hat sie einigermaßen Aussicht auf Erfolg. Namentlich bei ausgedehnteren Verletzungen mit Durchtrennung von Nervensträngen wird das Virus ziemlich schnell von der Wunde aus weitertransportiert. Die lokale Behandlung der Bißstelle wird uns daher niemals auch nur einigermaßen sichere Garantie dafür bieten, daß das Wutgift in der Wunde völlig zerstört ist. Sie verringert denn auch, allein angewendet, die Sterblichkeitsziffer unter den Gebissenen, wie statistische Erhebungen ergeben haben, nur in geringem Grade.

Schutzimpfung.

Wesentlich bessere Aussichten bietet hier die Schutzimpfung, wie sie von *Louis Pasteur* eingeführt wurde. Das Prinzip der Tollwutschutzimpfung besteht darin, daß man dem Menschen durch allmähliche Vorbehandlung mit dem für ihn abgeschwächten Lyssavirus eine aktive Immunität verleiht. An Tieren läßt sich experimentell zeigen, daß tatsächlich eine echte aktive Immunisierung gegen Lyssa möglich ist. Wenn man einem Kaninchen ein in keimfreier Bouillon fein verriebenes Stückchen vom Rückenmark eines an Tollwut verendeten Tieres unter die Haut spritzt, welches durch längeres Austrocknen in seiner Giftigkeit abgeschwächt ist, und dann in regelmäßigen Zwischenräumen solches Mark injiziert, welches immer kürzere Zeit getrocknet wurde, also immer giftiger ist, so verträgt das so behandelte Tier schließlich Einspritzungen auch des wirksamsten Tollwutgiftes, ohne daß es erkrankt; es ist also gegen Lyssa immun geworden. Auf dieselbe Weise lassen sich, wie *Pasteur* zeigte, auch Hunde gegen die natürliche Infektion schützen, wie sie durch den Biß notorisch tollwütiger Tiere zustande kommt.

Auf diesen Erfahrungen ist das Prinzip der Tollwutschutzimpfung des Menschen aufgebaut. Sie bezweckt eine Immunisierung während der Inkubation. Es kommt darauf an, möglichst rasch und sicher mit dem abgeschwächten Virus eine Immunität hervorzurufen, damit der virulente Infektionsstoff einen immunen Organismus vorfindet, wenn er nach Ablauf der Inkubation seine deletäre Wirkung entfalten

will. Gleich lange Stücke des Rückenmarks von Kaninchen, die durch Virus fixe getötet sind, enthalten immer annähernd dieselben Giftmengen. Diese verringern sich aber durch die Austrocknung des Markes in von Tag zu Tag fortschreitendem Grade, so daß man mit Sicherheit in einem 8 Tage lang getrockneten Mark weniger Virus hat, als in derselben Menge eines 6 Tage getrockneten, und in dem letzteren wieder weniger, als in viertägigem Mark.

Die Herausnahme des Rückenmarks aus dem Körper des Kaninchens muß selbstverständlich unter streng aseptischen Kautelen erfolgen. Die Keimfreiheit des Markes ist durch Übertragung kleiner Stücke in Bouillon zu kontrollieren. Nur solches Mark darf zur Impfung benutzt werden, durch welches während 24stündiger Bebrütung keine Trübung der Bouillon bewirkt wurde. Das herausgenommene Mark wird in großen sterilen Glasgefäßen über Ätzkali aufgehängt und, vor Licht geschützt, in einem auf 20° eingestellten Brutschrank getrocknet. Wenn z. B. 8tägiges Mark verimpft werden soll, so wird nach 8 Tagen ein 1 *cm* langes Stück desselben in 5 *ccm* steriler Bouillon in einer keimfreien Glasschale fein verrieben. Die Einspritzung der Emulsion wird nach sorgfältiger Desinfektion der Haut in der Unterbauchgegend subkutan vorgenommen.

Pasteur begann anfangs die Behandlung mit 15tägigem Mark und stieg allmählich Tag für Tag, bis schließlich 5tägiges Mark zur Verwendung kam. Diese 15 Tage dauernde Immunisierung empfahl er für leichte Bißverletzungen (Traitement simple). Bei schwereren Fällen (Kopfwunden und ausgedehnteren Verletzungen) wurde eine 21tägige Behandlung vorgenommen, während der zuletzt 3tägiges Mark injiziert wurde (Traitement intensive). Wenn auch das Prinzip der *Pasteur*schen Methode im wesentlichen noch jetzt verfolgt wird, so sind doch im Laufe der Zeit gewisse Änderungen dieses Schemas vorgenommen worden. Man ist heute der Überzeugung, daß die anfängliche Injektion von 15tägigem Mark unnötig ist. Sie ist direkt zu verwerfen, weil eine schnell immunisierende Wirkung von so altem Mark nicht erhofft werden kann und wirksame Sorten infolgedessen erst relativ spät zur Anwendung kommen. Man beginnt heute mit 8 Tage lang getrocknetem Mark, welches sich im Tierversuch, wie wir sahen, noch als völlig avirulent erweist, und steigt möglichst rasch bis zu zweitägigem Mark an.

Das Bestreben, schneller als bisher zu wirksameren, d. h. jüngeren Marksorten überzugehen, tritt in letzter Zeit immer mehr und mehr zutage. Man kann — das beweisen Untersuchungen von *Babes* an 300 von tollwütigen Wölfen gebissenen Menschen — schon in den ersten Behandlungstagen zu vollvirulentem eintägigen Mark übergehen, ohne eine Impfwut befürchten zu müssen. Das Virus fixe ist selbst im frischen Zustande anscheinend überhaupt nicht fähig, den Menschen wutkrank zu machen. Wir würden bei energischerem Vorgehen zweifellos früher als bisher einen wirksamen Impfschutz erzielen und so vielleicht Fälle mit kurzer Inkubationszeit retten können, bei denen sich die jetzige Behandlungsmethode unwirksam erweist. Natürlich wird man die Einführung intensiverer Immunisierungsverfahren in die allgemeine Praxis nur ganz allmählich und unter genauester Kontrolle der statistischen Ergebnisse vornehmen dürfen.

Das Immunisierungsschema, nach welchem heute die Schutzimpfung im Institut für Infektionskrankheiten in Berlin vorgenommen wird, ist folgendes:

a) Für leichtere Fälle			*b)* Für schwerere Fälle		
Behandlungstag	Alter des Marks nach Tagen	Injizierte Menge einer Verreibung von je 1 *cm* Mark in 5 *ccm* steriler Bouillon	Behandlungstag	Alter des Marks nach Tagen	Injizierte Menge einer Verreibung von je 1 *cm* Mark in 5 *ccm* steriler Bouillon
1.	8—7—6	je 1·5 *ccm*	1.	8—7—6	je 1·5 *ccm*
2.	5—4	„ 1·5 „	2.	4—3	„ 1·5 „
3.	4—3	„ 1·5 „	3.	5—4	„ 1·5 „
4.	5	„ 3·0 „	4.	3	„ 2·0 „
5.	4	„ 3·0 „	5.	3	„ 2·0 „
6.	3	„ 1·5 „	6.	2	„ 1·0 „
7.	3	„ 2·0 „	7.	2	„ 1·0 „
8.	2	„ 1·0 „	8.	1	„ 1·0 „
9.	2	„ 1·0 „	9.	5	„ 2·0 „
10.	5	„ 2·0 „	10.	4	„ 2·0 „
11.	5	„ 2·0 „	11.	4	„ 2·0 „
12.	4	„ 2·0 „	12.	3	„ 2·0 „
13.	4	„ 2·0 „	13.	3	„ 2·0 „
14.	3	„ 2·0 „	14.	2	„ 2·0 „
15.	3	„ 2·0 „	15.	2	„ 2·0 „
16.	2	„ 1·5 „	16.	4	„ 2·0 „
17.	2	„ 1·5 „	17.	3	„ 2·0 „
18.	4	„ 2·0 „	18.	2	„ 2·0 „
19.	3	„ 2·0 „	19.	2	„ 2·0 „
20.	2	„ 1·5 „	20.	3	„ 2·0 „
21.	2	„ 2·0 „	21.	2	„ 2·0 „

Die Injektionen werden durchweg gut vertragen, Abszesse kommen bei sachgemäßer Ausführung der Impfungen nur sehr selten vor. Ernstere Störungen der Gesundheit sind in den vielen Tausend Fällen, welche in allen Ländern nach dieser Methode behandelt wurden, niemals beobachtet worden.

Über die Personen, welche sich einer Schutzimpfung unterzogen haben, wird ein Entlassungsattest ausgefertigt und dem Landrat des Kreises, in welchem die Geimpften ihren Wohnsitz haben, bzw. bei Stadtkreisen der Ortspolizeibehörde übersandt. Auf Grund dieses Zeugnisses hat der zuständige Kreisarzt ein Jahr lang den Gesundheitszustand des Entlassenen zu überwachen und über etwaige Krankheitserscheinungen, die mit der früher erlittenen Bißverletzung in ursächlichem Zusammenhange stehen könnten, zu berichten. Auf diese Weise wird der Erfolg der Schutzimpfung genau kontrolliert.

Erfolge der Schutzimpfung.

Fragen wir uns nun nach den Erfolgen der *Pasteur*schen Behandlungsmethode und nehmen als Maßstab die Erfahrungen der Abteilung für Wutschutzimpfungen des Instituts für Infektionskrankheiten in Berlin, so starben von den 2256 Patienten, welche sich seit Eröffnung derselben (1898) bis zum 31. Dezember 1904 einer spezifischen Immunisierung unterzogen, 21 an Wut. Bei 86% der Behandelten wurde die Tollwut des verletzenden Tieres durch die diagnostische Impfung nachgewiesen. Von jenen 21 Verstorbenen erkrankten 4 bereits, ehe die Schutzimpfung bis zu Ende durchgeführt werden konnte, und weitere 6 innerhalb 14 Tagen nach Beendigung derselben, d. h. bevor die volle Wirkung der Schutzimpfung erreicht war.

Zieht man diese Todesfälle bei der Berechnung der Mortalität, wie sie in allen Wutschutzanstalten üblich ist, ab, so ergibt sich eine Mortalität von 0·49%. Ähnlich sind die Behandlungsergebnisse anderer Institute. Wenn man dieses Sterblichkeitsverhältnis mit demjenigen der unbehandelten Fälle vergleicht, das meist auf 16—20%, nach Zusammenstellungen von *Högyes, Bouley* und *Proust* jedoch, welche ausschließlich Bißverletzungen durch nachgewiesenermaßen tollwütige Hunde betreffen, auf 40—50% berechnet wird, so springt der außerordentliche Nutzen der *Pasteur*schen Behandlung deutlich in die Augen.

Einen sicheren Erfolg verbürgt aber auch die rechtzeitig eingeleitete Schutzimpfung nicht in allen Fällen. Ob man sich die Unwirksamkeit der Behandlung durch besonders schwere Verletzungen zu erklären hat, bei denen dem Virus das Vordringen in den Körper besonders erleichtert war, oder dadurch, daß der betreffende Mensch überhaupt nicht imstande war, die spezifischen Schutzstoffe zu bilden, sei dahingestellt. Mehrfach hat man beobachtet, daß die Wut in solchen Fällen auffallend spät zum Ausbruch kam. Man nimmt infolgedessen an, daß hier das Wutvirus mit der Zeit das Übergewicht über die gebildeten Schutzstoffe gewann. Wenn diese Annahme richtig ist, muß sich durch eine Wiederholung der Immunisierung möglicherweise der Ausbruch der Wut in solchen Fällen vermeiden lassen. Bei besonders schwer erscheinenden Verletzungen werden daraufhin jetzt die Patienten einer zweiten Schutzimpfung unterzogen, welche einen Monat nach Abschluß der ersten beginnt und bei Anwendung der intensiveren Behandlung wiederum 21 Tage dauert. Todesfälle nach zweimal durchgeführter Immunisierung sind bisher noch nicht beobachtet worden.

Es ergibt sich aus den mitgeteilten Erfahrungen, daß die Schutzimpfung um so bessere Aussichten hat, je früher sie begonnen wird. Keinesfalls darf damit gewartet werden, bis die Tollwut des verletzenden Tieres erwiesen wurde. Wenn man einerseits berücksichtigt, daß der volle Impfschutz erst 2—2½ Wochen nach Beendigung der 21 Tage dauernden Immunisierung eintritt und andrerseits bedenkt, daß die Inkubationszeit nur selten länger dauert als 60 Tage, häufig aber auch kürzer ist, so geht schon hieraus hervor, daß keine Zeit zu verlieren ist. Für die Praxis ergibt sich daraus die Folgerung, in allen verdächtigen Fällen die Schutzimpfung sofort einzuleiten.

Wesen und Dauer der durch Schutzimpfung erworbenen Immunität.

Über das Wesen der Immunität, welche wir durch die *Pasteur*sche Schutzimpfung erzielen, sind wir nicht genauer orientiert. Es spricht aber vieles dafür, daß auch hier, ebenso wie bei der Immunisierung z. B. gegen Typhus oder Cholera, die Leibessubstanzen der in den Markemulsionen enthaltenen Wuterreger die Bildung der spezifischen Schutzstoffe anregen. Das unbekannte Virus hat durch die langdauernden Kaninchenpassagen seine Virulenz für den Menschen völlig eingebüßt, dabei aber seine immunisierende Fähigkeit behalten. Die Dauer der durch die Schutzimpfung erzielten Immunität des Menschen dürfte auf mehrere Jahre zu veranschlagen sein, wenn auch praktische Erfahrungen für die Beurteilung dieser Frage naturgemäß nicht zu Gebote stehen.

Schutzimpfung nach der Dilutionsmethode.

Zu erwähnen ist noch eine andere Art der Schutzimpfung, die von *Högyes* empfohlene Dilutionsmethode. Das Prinzip derselben ist folgendes: Von dem steril entnommenen Rückenmark eines am 9. Tage nach

der Infektion mit Virus fixe getöteten Kaninchens wird ein abgewogenes Stück mit 100 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung verrieben und aus dieser Emulsion weitere Verdünnungen verschiedenen Grades mit Kochsalzlösung hergestellt. Die Behandlung beginnt mit einer 10000fachen Verdünnung und geht allmählich zu stärkeren Konzentrationen über, bis die Verdünnung 1:100 erreicht ist. Die Dilutionsmethode wird, obwohl die Herstellung des Impfstoffes einfacher und die Dosierung bei ihr zweifellos eine genauere ist, bisher noch wenig angewendet, die meisten Institute für Tollwutschutzimpfungen verfahren nach dem *Pasteur*schen Prinzip. Das alte *Pasteur*sche Schema, wie überhaupt die Methode ist sicher der Verbesserung fähig. Das Prinzip, ein für den Menschen abgeschwächtes Virus durch die Kaninchenpassage zu erzielen, muß aufrecht erhalten werden, aber die Dosierungsfrage muß in anderer Weise, als durch die Trocknung erzielt werden. In dieser Beziehung sind die Versuche von *Högyes* sehr beachtenswert.

Serumtherapie.

Eine Serumtherapie der Lyssa beim Menschen ist bisher mit Erfolg nicht unternommen worden. Hunde lassen sich zwar, wie *Babes* und *Lepp* zeigten, durch Injektionen von Serum aktiv immunisierter Hunde gegen nachfolgende Infektion mit virulentem Mark schützen, doch sind die Erfahrungen über die Anwendung des Lyssaserums bei Fällen ausgebrochener Wut ebenso ungünstig wie diejenigen mit anderen Behandlungsmethoden. Die ausgebrochene Wut des Menschen verläuft stets tödlich.

---

49. VORLESUNG.

Maul- und Klauenseuche.

Ähnlich wie die Lyssa ist auch die Maul- und Klauenseuche eine gelegentlich auf den Menschen übertragbare Tierkrankheit, deren Erreger wir zwar noch nicht kennen, deren Wesen aber dennoch durch experimentelle Studien soweit erforscht werden konnte, daß auf Grund der hierbei gewonnenen Erfahrungen eine rationelle Bekämpfung der Seuche in die Wege geleitet, ja sogar wirksame Schutzimpfungsverfahren gegen dieselbe aufgefunden werden konnten. *Eigenschaften des Virus.*

Der Erreger der Maul- und Klauenseuche ist noch unbekannt. Es sind zwar Mikroorganismen der verschiedensten Art aus dem Inhalt der für diese Krankheit charakteristischen Haut- bzw. Schleimhautblasen gezüchtet und als spezifische Erreger gedeutet worden, aber strenger Kritik haben alle diese Befunde nicht standgehalten. Durch die Untersuchungen von *Frosch* und *Löffler* wissen wir, daß Aufschwemmungen des Blaseninhaltes dadurch nicht ihre Infektiosität verlieren, daß sie durch bakteriendichte Filter geschickt werden. Wir müssen also annehmen, daß die Erreger der Seuche kleiner sind als die bisher bekannten spezifischen Krankheitserreger, und daß es vielleicht nur an der Unvollkommenheit unserer heutigen optischen Hilfsmittel liegt, daß wir sie nicht sehen können.

Auch Züchtungsversuche sind bisher stets mißglückt. Über die biologischen Eigenschaften des Virus können wir aber trotzdem gewisse Anhaltspunkte gewinnen, wenn wir das Verhalten des infektiösen Inhaltes der Blasen oder infektiöser Milch prüfen. Es zeigt sich, daß die Erreger gegen Eintrocknung und ebenso gegen unsere gewöhnlichen Desinfektionsmittel sehr empfindlich sind. Kälte können sie gut vertragen, Hitze dagegen nicht. Eine halbstündige Erwärmung auf 65° tötet sie sicher ab, höhere Temperaturen (80° C) vernichten sie in wenigen Minuten.

Die Aphthenseuche ist eine spezifische Infektionskrankheit und kann niemals autochthon entstehen, sondern ist immer auf eine Ansteckung mit dem von kranken Tieren stammenden Virus zurückzuführen. Sie ist charakterisiert als ein akutes Blasenexanthem und befällt hauptsächlich Rinder, Schweine, Ziegen und Schafe. Außer diesen Tierarten können auch Kamele, Hirsche und Rehe erkranken. Bei anderen Tierarten, z. B. Hunden und Katzen, kommt es nur selten zu einer Spontanerkrankung, die dann wohl stets auf den Genuß infizierter Milch zurückzuführen ist. *Wesen und Verlauf der Krankheit.*

Die Prodromalerscheinungen der Krankheit bestehen beim Tier in Freßunlust, starkem Speichelfluß und geringen Fiebererscheinungen. Die Maulschleimhaut bzw. die Haut zwischen den Klauen ist geschwollen und entzündlich gerötet. Nachdem diese Erscheinungen 1 oder 2 Tage bestanden haben, kommt es zur Bildung erbsen- bis walnußgroßer Blasen, die durch ein wasserklares seröses Exsudat unter Abhebung der obersten Schleimhautschicht bzw. bei der Klauenseuche der Epidermis gebildet werden. Die Blasen platzen namentlich an solchen Stellen, wo die Schleimhaut straffer mit ihrer Unterlage verwachsen ist oder leicht gedrückt und gezerrt wird, schon am Tage ihrer Entstehung, an den gegen äußere Einwirkungen mehr geschützten Stellen dagegen können sie sich mehrere Tage halten. Die nach dem Platzen vom Epithel bzw. von der Epidermis entblößten Stellen sind schmerzhaft und heilen infolge des eingeriebenen Schmutzes nur langsam ab. Im Maul trifft man die charakteristischen Veränderungen meist am Körper des Oberkiefers, am Zahnfleisch und an der Lippenschleimhaut. Bei ausgedehnterer Blasenbildung im Maul verweigert das Tier die Futteraufnahme und verliert infolgedessen schnell an Gewicht. Die Affektion der Klauen, bei welcher die aphthösen Blasen besonders an der Haut der Krone, im Vorderteil und zwischen den Spalten auftreten, bedingt eine Lahmheit der betroffenen Gliedmaßen. Bei den weiblichen Tieren bilden sich vielfach auch am Euter, besonders an den Zitzen, Blasen aus.

Komplikationen. Bei jungen Kälbern, seltener auch bei ausgewachsenen Tieren, gesellt sich zu der Erkrankung der Maulschleimhaut häufig eine akute Gastroenteritis, die zweifellos mit der Aphthenseuche in ursächlichem Zusammenhang steht. Ob bei dieser Erkrankungsform die spezifischen Erreger mit dem Speichel verschluckt werden und sich dann auf der Schleimhaut des Magendarmkanals ansiedeln oder ob resorbierte toxische Stoffe auf hämatogenem Wege die Entzündung bedingen, diese Frage ist noch nicht geklärt. Man muß stets bedenken, daß die Erreger zeitweise im Blute kreisen und sich daselbst vermehren.

Bei gutartigem Verlauf der Seuche kommt es etwa im Verlauf einer Woche zum Abheilen der Blasen und zur allmählichen Wiederherstellung der Gesundheit. Zuweilen treten aber bösartige Formen auf, die durch schwere Katarrhe der Respirationswege und ausgedehnte Entzündungen der Magendarmschleimhaut kompliziert werden. In diesen Fällen tritt der Tod der Tiere vielfach am 4.—6. Krankheitstage ganz plötzlich unter dem Bilde der Herzlähmung ein. Die Sektion ergibt dann schwere Veränderungen am Herzmuskel, welcher ein gelbgeflecktes Aussehen zeigt und auffallend mürbe ist, ferner ein blutigseröses Exsudat im Herzbeutel, Blutungen des Epikards sowie meist auch Zeichen schwerster Gastroenteritis.

Nachkrankheiten. Von Nachkrankheiten der Seuche, die auch bei gutartigem Verlauf den Viehbesitzern schwere pekuniäre Verluste bedingen, sind namentlich Versagen der Milchsekretion und Verkalben bei Kühen, sowie die verschiedensten Entzündungsformen an den Klauen und am Euter gefürchtet.

Übertragung des Virus. Das Virus ist in dem serösen Exsudate der aphthösen Entzündungsherde sowie im Speichel der maulseuchekranken Tiere vorhanden und wird mit diesen Sekreten verbreitet. Es kommt mit ihnen auf die Streu, in die Krippen und an Hände und Kleidung des Pflegepersonals.

Zur Übertragung der Erreger auf andere Tiere desselben Bestandes ist also bei mangelnder Vorsicht reichlich Gelegenheit geboten. Nach außen wird die Seuche meist durch Händler, Fleischer und andere Personen verschleppt, die mittelbar oder unmittelbar mit kranken Tieren in Berührung kamen. Auch auf Märkten, Weiden und Wegen, die von infizierten Tieren betreten wurden, kommt leicht eine Infektion gesunder Tiere zustande.

Wie die Aufnahme des Virus in den Körper erfolgt, darüber gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander, viele Tierärzte neigen der Ansicht zu, daß das Kontagium nicht nur direkt von der Haut der Klauen bzw. der Maulschleimhaut aufgenommen wird, sondern mit der Inspirationsluft in die Luftwege eindringen und von hier aus durch die Blutbahn zu den für die Erkrankung besonders disponierten Stellen gelangt.

Virulenz des Virus.

Die Virulenz des Infektionsstoffes scheint bei den einzelnen Epizootieen eine sehr verschiedene zu sein. Das geht zunächst daraus hervor, daß von der Gesamtzahl der empfänglichen Tiere eines Bestandes mitunter nur etwa 60—70% erkranken, während bei einer anderen Epizootie kein einziges Tier, welches der Ansteckung ausgesetzt war, verschont bleibt. Auch der Verlauf der Seuche ist je nach der Virulenz der Erreger ein verschiedener. Es gibt Seuchenausbrüche, bei denen keine nennenswerten Verluste eintreten, und wiederum solche, bei denen sehr viele Tiere der Infektion zum Opfer fallen.

Erkrankungen des Menschen.

Auf den Menschen wird die Krankheit nur sehr selten übertragen. Viele der Maul- und Klauenseuche ähnliche Erkrankungen des Menschen stellen sich bei genauerer Prüfung als Infektionen anderer Ätiologie heraus. Meist ist wohl die Milch von Kühen, die am Euter die charakteristischen Blasen aufweisen, die Infektionsquelle. Auch Butter und Käse, die aus solcher Milch hergestellt sind, können in Frage kommen, führen aber wohl nur selten eine Ansteckung herbei. Die Pfleger und Melker kranker Tiere können sich ferner dadurch infizieren, daß sie infektiöses Sekret an ihre Hände bekommen und dann unbewußt beim Essen usw. in den Mund übertragen. Ferner werden bei den Schlächtern auf Viehhöfen zuweilen Ansteckungen beobachtet. Auch beim Menschen geht dem Ausbruch der eigentlichen Krankheitserscheinungen ein Prodromalstadium voraus, dessen Symptome in leichtem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen sowie allgemeiner Mattigkeit bestehen. Die Schleimhaut des Mundes schwillt alsdann an und ist stark gerötet und schmerzhaft, zudem besteht starker Speichelfluß. Ähnlich wie bei den kranken Tieren bilden sich Blasen auf der Schleimhaut namentlich der Lippen und Wangen sowie an der Zunge, seltener auch äußerlich in der Umgebung des Mundes und der Nase. Wenn die Blasen platzen, so entstehen schmerzhafte Geschwürsflächen. Die regionären Lymphdrüsen sind meist geschwollen. Bei Melkern und Knechten, welche kranke Tiere gepflegt haben, kommt es in selteneren Fällen zur Bildung von Aphthenblasen an den Fingern, die häufig von Panaritien gefolgt werden. Auch Erkrankungen an den Zehen, ja sogar Blasenbildung an den weiblichen Brüsten sind mehrfach beschrieben worden. Bei Kindern werden auch Magendarmkatarrhe im Gefolge der Aphthenseuche beobachtet. Wir haben also beim infizierten Menschen im wesentlichen dieselben Krankheitsformen, welche auch das kranke Tier aufweist. Beim Menschen verläuft die Infektion in der Mehrzahl der Fälle günstig.

Diagnose. Die Diagnose der Maul- und Klauenseuche beim Tier ist nicht schwer, wenn es sich um typische Fälle handelt. Beim Menschen dagegen kann die Erkennung der Krankheit große Schwierigkeiten bereiten, wenn nicht bestimmte anamnestische Angaben auf die Ätiologie der Infektion hinweisen. Es können gutartige Aphthen und Stomatitis ulcerosa namentlich bei Kindern differentialdiagnostisch in Betracht kommen. Da wir die Erreger weder im mikroskopischen Präparat nachweisen, noch züchten können, bliebe zur Sicherstellung der Diagnose nur eine intravenöse Verimpfung des aufgeschwemmten Blaseninhaltes auf Rinder oder Schweine übrig.

Bekämpfung. Die Verhütung und Bekämpfung der Aphthenseuche ist durch Bestimmungen veterinärpolizeilicher Art geregelt. Letztere verlangen in erster Linie eine strenge Isolierung der erkrankten Tiere und eine gründliche Desinfektion der Stallräume und -Utensilien nach Erlöschen der Seuche. Milch darf aus Gehöften, die als verseucht erklärt wurden, in ungekochtem Zustande nicht abgegeben werden, besonders nicht an Sammelmolkereien, von denen aus die Krankheit erfahrungsgemäß sehr oft verbreitet wird. Daß sich der Ausbruch der Seuche unter den Tieren durch eine spezifische Schutzimpfung wirksam verhüten läßt, werden wir später sehen. Für die persönliche Prophylaxe des Menschen genügt es in der Regel, daß der Genuß ungekochter Milch bzw. von Butter und Käse, die aus solcher hergestellt sind, vermieden wird. Für Leute, die mit den an Aphthenseuche erkrankten Tieren zu tun haben, ist größte Sauberkeit anzuempfehlen und wiederholte Waschung mit desinfizierenden Lösungen.

Immunität. Daß Tiere durch Überstehen der Maul- und Klauenseuche eine ausgesprochene Immunität gegen spätere Erkrankungen erwerben können, steht außer Zweifel. Man sieht sehr häufig, daß unter größeren Viehbeständen, in denen vor nicht allzu langer Zeit die Krankheit herrschte, bei Neueinschleppung des Virus nur solche Tiere erkranken, die später angekauft wurden, während die übrigen, trotzdem sie direkt zwischen den kranken Tieren stehen, gesund bleiben. Aber die Dauer der Immunität scheint eine sehr verschiedene zu sein. Mitunter erstreckt sie sich über mehrere Jahre, dann aber findet man Fälle, in denen schon nach 6 Monaten Tiere zum zweitenmal infiziert werden.

Schutzimpfung. Für Viehbesitzer, welche ihre Bestände vor den großen Verlusten, die eine Verseuchung mit Aphthenerkrankung im Gefolge hat, schützen wollen, ist die Möglichkeit einer wirksamen Schutzimpfung von besonderem Interesse. Namentlich *Löffler* hat sich um die Auffindung und Verbesserung der Schutzimpfungsverfahren große Verdienste erworben. Das Blutserum von Rindern, welche die Maul- und Klauenseuche überstanden haben, enthält zwar Schutzstoffe, die, mit virulenter Lymphe zusammen Tieren eingespritzt, die Wirkung des Kontagiums aufheben, aber die Menge der wirksamen Stoffe ist im Rekonvaleszentenblut eine so geringe, daß dieses für Zwecke der Praxis nicht verwendet werden kann. Es galt also, die Immunität der serumliefernden Tiere durch Injektion steigender Dosen des Virus hochzutreiben, um ein hochwertiges Serum zu erzielen. Die Lymphe, welche zu diesen Immunisierungen nötig ist, wird aus dem Inhalt der Aphthenblasen gewonnen und nach Verdünnung mit steriler Kochsalzlösung zwecks Zurückhaltung der in ihr enthaltenen Bakterien und Schmutzteilchen durch *Berkefeld*-Filter geschickt. *Löffler* stellte fest,

daß das Schwein das geeignetste Tier zur Gewinnung größerer Lymphmengen ist und daß sich zur Prüfung des Schutzwertes der Immunsera besonders Ferkel eignen. Dadurch, daß er Pferde oder Rinder längere Zeit mit steigenden Mengen des Virus intravenös vorbehandelte, erzielte er schließlich Sera, von denen 5—20 *ccm*, je nach der Größe der Tiere genügten, um Schweine und Schafe selbst bei länger dauerndem Aufenthalt inmitten kranker Tiere wirksam vor der Infektion zu schützen. Die Dauer des Impfschutzes erstreckt sich über mehrere Wochen.

Für Rinder ist dieses Verfahren leider nicht anwendbar, weil zu große Serummengen zur Erzielung einer sichern Wirkung nötig wären und die Impfung infolgedessen unverhältnismäßig teuer wird. Auch die Vorbehandlung mit stark abgeschwächtem Infektionsstoff, nämlich mit Lymphe, die entweder durch 12stündiges Erhitzen auf 37° C oder durch länger dauernde Lagerung im Eisschrank unwirksam gemacht war, gibt, wenn ihr auch eine immunisierende Wirkung zweifellos zukommt, keine gleichmäßigen Resultate, offenbar weil die Virulenz bei Lymphen verschiedener Herkunft allzusehr schwankt und man infolgedessen keinen sicherenMaßstab für die Beurteilung der Wirksamkeit des abgeschwächten Präparates hat. Es gelang *Löffler* schließlich, ein kombiniertes Immunisierungsverfahren auszuarbeiten, welches allerdings mehrmalige Vorbehandlung der zu immunisierenden Tiere erfordert, dafür aber, abgesehen von seiner Kostspieligkeit, nach neueren Mitteilungen weitgehenden Erwartungen zu entsprechen scheint. Das Verfahren besteht darin, daß zunächst durch subkutane Einspritzung eines in seiner Wirkung genau kontrollierbaren Serum-Lymphgemisches eine Grundimmunität erzielt wird. Das Serum sowohl, wie die Lymphe muß vor der Abgabe im Tierversuch genau austitriert sein. Die zu verwendenden Mengen beider sind so zu wählen, daß die Lymphe zwar nicht mehr krankmachend wirken, aber dennoch eine Reaktion des Körpers und infolgedessen die Bildung von Schutzstoffen auslösen kann. Es ist dies etwa bei gleichzeitiger Injektion von 0·5 *ccm* hochwertigen Rinderserums und 0·03 *ccm* virulenter Lymphe der Fall. Durch spätere Einspritzung geringer Lymphemengen wird dann die Grundimmunität gesteigert: es sollen nach etwa $3^1/_2$ Wochen 0·003 *ccm*, dann nach 12—14 Tagen 0·01 *ccm* und nach weiteren 12—14 Tagen 0·04 *ccm* Lymphe subkutan injiziert werden. Die mit dieser Methode erreichte Immunität soll eine hochgradige sein und sich auf mindestens $^1/_2$—1 Jahr erstrecken.

Das letztgenannte aktive Immunisierungsverfahren eignet sich, weil der volle Impfschutz erst nach mehreren Wochen eintritt, besonders für Bestände, in denen Erkrankungen noch nicht vorgekommen sind. Wenn es gilt, in Stallungen bzw. Gehöften, in denen die Seuche bereits ausgebrochen ist, Immunisierungen vorzunehmen, so käme hier für Rinder nur das allerdings kostspielige Verfahren der wiederholten Einspritzung großer Dosen hochwertigen Rinderimmunserums in Frage. Wie weit sich die Schutzimpfungen gegen Maul- und Klauenseuche bei ausgedehnterer Anwendung in der Praxis bewähren werden, muß die Zukunft lehren.

---

50. VORLESUNG.

Rinderpest.

Wesen der Krankheit und Ausbreitung. Die Rinderpest ist eine vorwiegend die Rinder befallende Seuche, deren verheerende Züge schon seit vielen Jahrhunderten in Asien und Europa gefürchtet waren. Sie ist jetzt hauptsächlich in Afrika und Zentralasien heimisch, herrscht aber auch im östlichen Europa, namentlich in den Steppenländern der Balkanstaaten und Südrußlands. In Deutschland und überhaupt im westlichen Europa hat sie heute nur sehr geringe Bedeutung, während sie früher auch hier häufiger zu größeren Epizootieen führte und große Opfer forderte.

Die Rinderpest kann auch experimentell auf Schafe, Ziegen, sowie spontan auf Kamele, Büffel und Antilopen übertragen werden. Andere Tiere besitzen dem Erreger gegenüber eine natürliche Widerstandsfähigkeit.

Verlauf. Die Krankheitserscheinungen beginnen bei Rindern nach 3- bis 6tägigem Inkubationsstadium mit hohem Fieber, welches mit geringen Morgenremissionen während der ganzen Krankheitsdauer bestehen bleibt. Es treten Entzündungen der Konjunktival-, Nasen- und Maulschleimhäute auf, welche zu starkem Ausfluß aus der Nase und meist zu Geschwürsbildungen führen. Infolge der mangelnden Freßlust magern die Tiere schnell ab. Im weiteren Verlaufe der Krankheit stellen sich heftige, vielfach mit Blut untermischte Durchfälle ein, welche die Entkräftung beschleunigen, und nach 5—6 Tagen gehen die Tiere unter Kollapserscheinungen zugrunde.

Obduktionsbefund. Bei der Sektion bietet der Verdauungstraktus die auffallendsten Veränderungen. Man findet regelmäßig entzündliche Veränderungen namentlich der Schleimhäute des vierten Magens, Dünndarms und Mastdarms. Es kommen alle Übergänge von trüber Schwellung der Schleimhaut, verbunden mit Hyperämie, bis zu den schwersten hämorrhagisch-diphtherischen Entzündungen vor. Gerade die Blutungen in der Schleimhaut des Darmes sind charakteristisch für diese Krankheit. Die Mucosa ist häufig mit fibrinösen Belägen bedeckt und weist in großer Ausdehnung Geschwürsbildung auf. Die übrigen Organe sind, abgesehen von den bereits erwähnten Schleimhäuten der Maul- und Nasenhöhle, meist frei von krankhaften Veränderungen. Am Perikard kommen Ecchymosen zur Beobachtung.

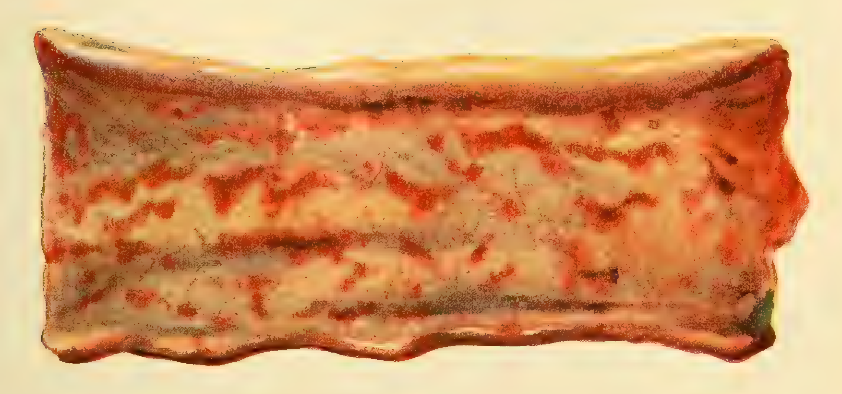
Virus der Rinderpest. Das Virus der Rinderpest ist noch nicht bekannt. Es sind zwar schon zahlreiche Mikroorganismen, Bakterien sowohl wie Protozoen, als spezifische Erreger der Krankheit beschrieben worden, aber keiner dieser Befunde hat der kritischen Betrachtung standgehalten. Neuerdings neigen

Fig. 105.



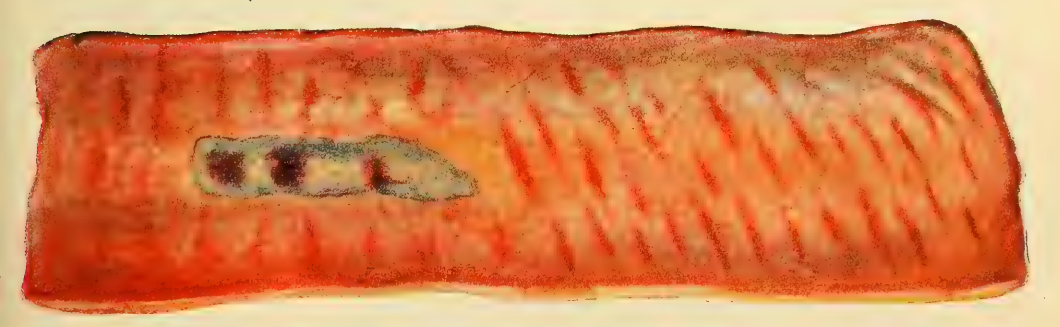
Blutungen und Pigmentablagerung auf der Höhe der Längsfalten des Darmes bei Rinderpest.

Fig. 106.



Hämorrhagieen der Darmschleimhaut bei Rinderpest.

Fig. 107.



Geschwürsbildung im Dünndarm und Blutungen auf der Höhe der Querfalten bei Rinderpest.

einige Forscher der Ansicht zu, daß das Virus zu den kleinsten Lebewesen gehöre, welche wir mit unseren heutigen optischen Hilfsmitteln nicht erkennen können. Sie schließen dies daraus, daß das Virus angeblich Porzellanfilter, welche für die kleinsten bisher bekannten Bakterien undurchgängig sind, passieren kann. Andere Autoren dagegen

leugnen die Filtrierbarkeit. Die spezifischen Erreger sind in erster Linie im Blut der kranken Tiere vorhanden, es genügen selbst minimale Mengen desselben, um durch subkutane Einverleibung empfängliche Tiere sicher zu infizieren. Die pathologisch veränderten Sekrete der Nasen- und Maulschleimhaut sowie die Dejektionen sind viel weniger infektiös, wenn auch durch sie fast stets eine Übertragung gelingt. Das Virus ist gegen äußere Einwirkungen (Chemikalien, Austrocknung, Licht) nicht sehr resistent.

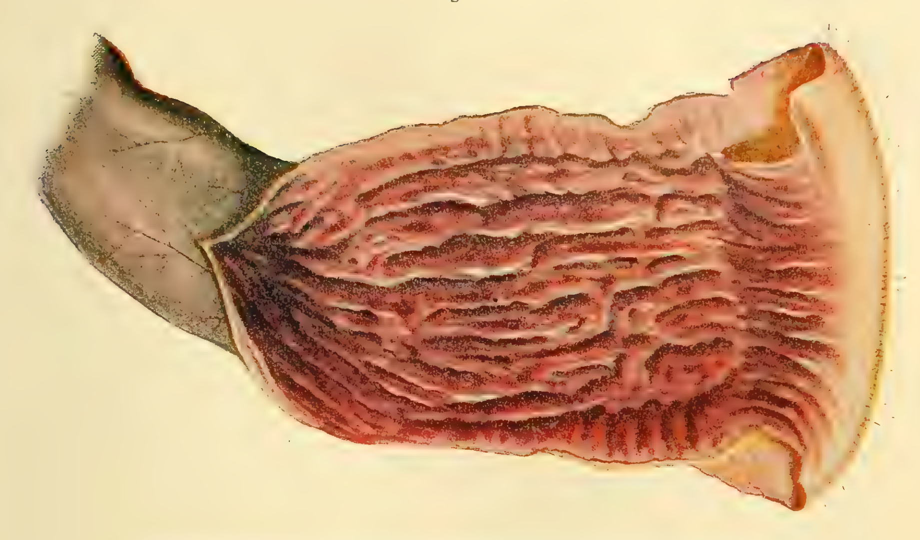
Schutzimpfung. Schon sehr früh hatte man sich auf Grund der Erfahrung, daß Rinder, welche eine natürliche Infektion überstanden hatten, eine ausgesprochene, meist für das ganze Leben ausreichende Immunität erwarben, bemüht, auf künstlichem Wege durch Impfungen Rindern eine leichte Form der Erkrankung beizubringen und sie dadurch gegen spätere natürliche Infektionen zu schützen. Man hatte dies namentlich durch Herabsetzung der Virulenz des natürlichen Virus zu erreichen gesucht und zu diesem Zweck entweder das virulente Blut kranker Tiere durch Desinfizientien, Lichteinwirkung, Erhitzen u. dgl. oder durch Verimpfung auf weniger empfängliche Tierarten abzuschwächen getrachtet. Aber alle diese Maßnahmen führten nicht zu befriedigenden Erfolgen.

Wenn nun auch der spezifische Erreger der Rinderpest noch nicht gefunden werden konnte und demzufolge auch manche Fragen über das Wesen und die Verbreitung der Krankheit nicht in der Art studiert werden konnten, wie dies bei Infektionen mit bekannten Erregern möglich ist, so haben uns doch umfangreiche und exakte Beobachtungen, die namentlich durch *R. Koch* und seine Schüler in Südafrika gesammelt wurden, über die Immunitätsverhältnisse bei Rinderpest wichtige Aufschlüsse gegeben und zu wirksamen Schutzimpfungsmethoden geführt.

Gallenmethode. *Koch* fand, daß die Galle kranker oder verendeter Tiere die Fähigkeit besitzt, gesunde Rinder gegen spätere experimentelle Infektionen mit virulentem Blut zu schützen, und daß die mit Galle vorbehandelten Rinder auch der natürlichen Ansteckung gegenüber immun waren. Er empfahl daher die Gallenmethode zur Schutzimpfung. Die mit dieser Methode erzielten Resultate waren gute und wurden auch von späteren Forschern fast durchweg anerkannt. Die Einverleibung der Galle wird von den Tieren, ohne daß erheblichere Krankheitserscheinungen auftreten, gut vertragen. In Fällen, in denen ein zersetztes Präparat verwendet wird, kommt es allerdings häufiger zur Abszeßbildung, aber auch hierdurch werden dauernde Schädigungen nur selten bedingt. Wenn von verschiedenen Seiten behauptet ist, daß durch diese Impfmethode direkt die Krankheit übertragen werden könnte, so besteht diese Angabe nicht zu Recht. Die genaue Untersuchung solcher Fälle hat stets ergeben, daß dann, wenn infolge der Impfung und unmittelbar nach derselben Erkrankungen unter den Tieren einer Herde beobachtet wurden, die Herde bereits vor der Gallenimpfung infiziert war. Die bereits infizierten Tiere erkrankten trotz der Galleninjektion.

Die Injektion der Galle bewirkt eine aktive Immunisierung der Tiere. Über das Wesen dieser Immunisierung bestehen allerdings noch Meinungsverschiedenheiten. Höchstwahrscheinlich wird durch irgendwelche antagonistischen Bestandteile, die sich aber nur während der Erkrankung des Rindes bilden, das Virus lokalisiert, denn Galle von normalen Rindern, die mit virulentem Blut vermischt wird, besitzt keine immuni-

Fig. 108.



Typische Rötung entsprechend den Längsfalten des Rektums bei Rinderpest.

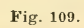


Fig. 109.



Geschwürsbildung im vierten Magen bei Rinderpest.

satorische Wirkung. Tiere, welche mit einer künstlichen Blut-Gallemischung vorbehandelt werden, gehen entweder an der Infektion zugrunde oder aber widerstehen einer späteren Infektion mit virulentem Blut nicht. Im ersteren Falle ist also die normale Galle nicht imstande gewesen, das Virus an der Injektionsstelle zu lokalisieren, im zweiten Falle ist aber eine Zerstörung desselben erfolgt. In der Rinderpestgalle ist, wie *Kolle* durch Zentrifugieren fand, der Infektionsstoff in virulenter Form vorhanden.

Daß wir es bei der Gallenimpfung mit einem aktiven Immunisierungsprozeß zu tun haben, geht auch daraus hervor, daß der Impfschutz nicht sofort nach der Injektion eintritt. Der Tierkörper hat zur Ausbildung der Immunität eine gewisse Zeit — nach den vorliegenden Erfahrungen etwa 10 Tage — nötig. Es wird hierdurch erklärlich, daß Erkrankungen während dieser Zeit nicht als Impfverluste, wie dies von einigen Forschern geschehen ist, angesehen werden dürfen, sondern nur Tiere betreffen können, welche sich bei der Impfung entweder schon im Inkubationsstadium befanden oder bei denen die Infektion vor Ausbildung der Immunität eintrat. In seuchefreien Gebieten kommen Erkrankungen unmittelbar nach der Impfung nicht zur Beobachtung. Die Unschädlichkeit der Methode ist auf Grund der sehr zahlreichen Erfahrungen nicht zu bezweifeln. Die Dauer des durch die Gallenimpfung erzielten Impfschutzes wird auf mindestens 4—6 Monate veranschlagt, sie ist in geringen Grenzen von der bei den einzelnen Rassen variierenden Empfänglichkeit abhängig.

Die Erfolge der Rinderpestschutzimpfung mittelst der Gallenmethode sind unverkennbar und es unterliegt nach den bisher in Südafrika gesammelten Erfahrungen keinem Zweifel, daß sie bei obligatorischer Durchführung namentlich zu Beginn einer Epidemie ein gutes Bekämpfungsmittel der volkswirtschaftlich so wichtigen Seuche ist.

Passive Immunisierung.

Auch passive Immunisierungsmethoden wurden vielfach angewendet. Es stellte sich heraus, daß größere Mengen des Blutserums von Tieren, die eine Spontaninfektion überstanden hatten, schützende Eigenschaften bei der Einverleibung in gesunde Rinder aufwiesen und daß diese Wirkung noch erhöht wurde, wenn gleichzeitig oder bald nach der Seruminjektion virulentes Blut eingespritzt wurde. Es gelang *Kolle & Turner*, die Immunität der immunen Rinder durch Vorbehandlung mit immer größeren Mengen virulenten Blutes allmählich so hochzutreiben, daß diese Tiere selbst mehrere Liter hochvirulenten Materials ohne wesentliche Erkrankungserscheinungen vertrugen und nun die Schutzstoffe in starker Konzentration im Blute aufwiesen. Die Schutzwirkung, welche Rindern durch passive Immunisierung mit hochwertigem Serum verliehen werden kann, ist eine sichere und bei Anwendung der nötigen Dosen auch nachhaltige. Die Serumimpfungen kommen für die Schaffung eines Gürtels immunisierter Tiere um abgrenzbare Seuchenherde in Frage. Da jedoch für jedes zu immunisierende Tier 100—200 *ccm* benötigt werden, ist in der Praxis die Durchführbarkeit der Serumimpfungen an größeren Beständen mit Schwierigkeiten verknüpft.

Kombinierte Immunisierung.

Außer der aktiven und der passiven Immunisierung sind schließlich noch mehrere Methoden der kombinierten Immunisierung zu erwähnen. Zunächst wurde die Anwendung von größeren Mengen defibrinierten Immunblutes mit nachfolgender Infektion versucht. Letztere wurde einige Tage nach der Blutinjektion entweder durch Einreibung infektiösen Materials (Nasenschleim oder Darminhalt) in Maul und Nase der

zu immunisierenden Rinder erreicht, oder aber es wurden die Tiere mit notorisch kranken Tieren zusammengebracht und so der natürlichen Infektion ausgesetzt. Dieses unter dem Namen der „French method“ empfohlene Verfahren wurde jedoch sehr bald wieder verlassen, weil seine Erfolge einerseits zu unsicher waren, andrerseits aber durch die Einverleibung größerer Blutmengen von Rind zu Rind auch andere Seuchen (Texasfieber, Trypanosomiasis usw.) vielfach verbreitet wurden.

In weitem Umfange praktisch angewandt ist die von *Kolle & Turner* empfohlene Simultanimpfung, die in gleichzeitiger Einverleibung hochwertigen Serums und ganz kleiner Mengen virulenten Blutes besteht. Als Folge dieser Impfungsmethode stellt sich eine leichte, in Heilung übergehende Rinderpestattacke ein. Die besten Resultate werden mittelst dieser Methode erzielt, wenn das Immunserum und das Virus nicht gemischt, sondern räumlich getrennt an verschiedenen Körperstellen injiziert werden. An virulentem Blut benötigt man etwa $^1/_2$—1 *ccm*, die Serumdosis muß auf Grund vorheriger Prüfung der Wirksamkeit an einer größeren Anzahl von Tieren derart bemessen werden, daß die der Simultanimpfung unterzogenen Rinder deutliche Reaktionen auf die Einverleibung des Virus zeigen.

Die Simultanmethode ist in den verschiedensten Ländern als wirksames Bekämpfungsmittel der Rinderpest erprobt worden. Sie wird namentlich in Gegenden, in denen die Seuche längere Zeit endemisch herrscht, anzuwenden sein, wo die Bereithaltung hochwertigen Immunserums keine Schwierigkeiten bereitet. In Ländern dagegen, wo die Seuche neu eingeschleppt ist, würde die ausgedehnte Anwendung der Gallenimpfung anzuraten sein, da der hierzu nötige Impfstoff nach dem Auftreten der ersten Fälle jederzeit zur Hand ist, bis zur Gewinnung wirksamen Serums dagegen immer eine gewisse Zeit vergehen wird.

Nur für gewisse Fälle erscheint es nach den vorliegenden Erfahrungen ratsam, von der aktiven und auch von der kombinierten Immunisierung abzusehen. Wenn man es nämlich mit Beständen zu tun hat, die mit Blutkrankheiten, Küstenfieber, Texasfieber usw., durchseucht oder latent infiziert sind, so wird die leichte Rinderpestinfektion, die durch die Impfungen hervorgerufen wird, vielfach genügen, um die latente Protozoeninfektion zur akuten zu machen und die Tiere der Doppelinfektion erliegen zu lassen. In derartigen Fällen würde die passive Immunisierung mit großen Dosen wirksamen Rinderpestserums, die ja auch für mehrere Monate sicheren Schutz gewährt, vorzuziehen sein. Ebenso empfiehlt es sich vom wirtschaftlichen Standpunkte aus, Milchkühe und trächtige Rinder nur passiv zu immunisieren, weil auch die leichteste Infektion hier die Milchproduktion aufhebt oder zu Abortus führt.

Serumtherapie.

Dem Blutserum rinderpest-immuner Rinder kommen außer der immunisatorischen Wirkung zweifellos auch Heilwirkungen zu. Es gelingt, mit dem hochwertigen Serum durch einmalige Injektion einer großen Dosis, bei frühzeitiger Anwendung kranke Tiere zu retten. Wie wir uns die Wirkung des Serums zu denken haben, darüber können, solange der spezifische Erreger der Rinderpest unbekannt ist, nur Vermutungen ausgesprochen werden. Allem Anschein nach handelt es sich um direkte antiparasitäre Wirkungen, denn wir haben keinerlei Berechtigung anzunehmen, daß das Wesen der Rinderpesterkrankung auf einer Vergiftung des tierischen Organismus durch lösliche, von dem Erreger sezernierte Gifte beruhe und daß das spezifische Serum gegenüber diesen Giften antitoxisch wirke.

---

51. VORLESUNG.

Pocken.

Geschichtliches.

Die Pocken, auch „Blattern“, mit wissenschaftlichem Namen „Variola“ benannt, sind zweifellos schon in den ältesten Zeiten bekannt gewesen. Als ihre Heimat gilt das östliche Asien. Namentlich in China und in Indien hat die Seuche nach alten Überlieferungen schon in frühen Jahrhunderten große Opfer gefordert. Nach Europa scheinen die Blattern zum erstenmal um das Jahr 600 n. Chr. verschleppt zu sein. Sie herrschten hier zunächst in den südlichen Ländern und kamen erst im 15. Jahrhundert auch nach Deutschland. Überall, wo die Pocken auftraten, forderten sie enorme Opfer. Bei uns erreichten sie den Höhepunkt ihrer Ausbreitung im 18. Jahrhundert, während dessen in Preußen jährlich etwa 40000, in ganz Deutschland 70000 Todesfälle zu verzeichnen waren.

Heutzutage haben wir die Blattern infolge der wirksamen Schutzimpfungsmethode, die wir *Edward Jenner* verdanken, als Seuche in Deutschland nicht mehr zu fürchten. Es kommt zwar häufig noch zu Einschleppungen des Virus aus benachbarten Ländern, aber epidemische Ausbreitungen sind dank unserem Impfgesetz nicht mehr möglich. Trotzdem ist das Studium der Pocken für den Arzt eines der interessantesten und wichtigsten Kapitel. Denn bei dieser Krankheit sind dank der segensreichen Entdeckung von *Jenner* grundlegende Tatsachen über die künstliche Immunität und Schutzimpfung sowie die Spezifizität der Infektionskrankheiten gewonnen worden, durch welche die späteren Arbeiten von *Pasteur* und *Koch* über Immunisierung erleichtert wurden.

Empfänglichkeit des Menschen und der Tiere.

Die Blattern sind eine Krankheit, für welche alle Menschen empfänglich sind. Die schwarzen Rassen weisen eine noch höhere Empfindlichkeit auf, als die weißen. Experimentell lassen sich mit dem im Pustelinhalt enthaltenen Pockenvirus nur Kühe und einige Affenarten infizieren, andere Tierarten erkranken nicht. Es kommen zwar bei Tieren Pockenausschläge vor, die in ihrem Aussehen der menschlichen Variola in hohem Grade ähnlich sind, aber mit Ausnahme der Kuhpocken sind diese Formen mit den Blattern des Menschen nicht identisch oder auch nur verwandt. Bei den Schafpocken z. B. gelingt die Übertragung auf den Menschen nicht, auch ist das Virus der menschlichen Blattern nicht auf das Schaf übertragbar.

Kuhpocken.

Anders liegen die Verhältnis bezüglich der Kuhpocken (Variola vaccina). Hier gelingt, wie *Jenner* zeigte, nicht nur die Übertragung des Virus auf den Menschen, sondern es ist auch möglich, den Menschen durch

Einverleibung des Kuhpockenkontagiums gegen das Virus der Variola humana wirksam zu immunisieren. Umgekehrt lassen sich mit echtem Pockenvirus bei Rindern Kuhpocken erzeugen, die schon nach dieser einzigen, höchstens aber zwei Passagen durch den Körper des Rindes so verändert werden, daß sie bei Rückübertragung auf den Menschen nicht Pocken, sondern Vaccinepusteln hervorrufen. Man kann daher die Kuhpocken nicht als eine selbständige Krankheit betrachten, sondern als einen Abkömmling von den menschlichen Pocken. Durch die Übertragung auf den Körper des Rindes erfährt also das Pockenvirus eine derartige Abschwächung seiner Virulenz, daß es unmittelbar nur eine leichte Erkrankung beim Menschen auslöst, nichtsdestoweniger aber einen langdauernden Schutz gegen die Infektion mit hoch virulentem Virus der Variola humana zurückläßt.

Pockenvirus. Die Bemühungen, über die Natur des Pockenerregers Aufschluß zu erhalten, haben wie wohl bei keiner anderen Infektionskrankheit, den Fleiß und den Scharfsinn der Forscher herausgefordert. Zahlreich waren die Arbeiten, in denen bestimmte Kokken und Bazillen beschrieben wurden, die aus Pockenleichen isoliert und vielfach als Erreger der Seuche erklärt wurden. Alle diese Bakterienbefunde sind, wie man heute behaupten kann, accidentelle gewesen. Es wird dies bewiesen durch die zweifellos sichergestellte Wirksamkeit bakterienfreier Lymphe. Wir haben den Pockenerreger vielleicht nicht unter den Bakterien, sondern, worauf schon seit dem Jahre 1887 *L. Pfeiffer* hingewiesen hat, unter den Protozoen zu suchen. Dieser Autor und *van der Loeff* waren wohl die Ersten, welche kleine protoplasmatische Gebilde beschrieben, die sie in Pockenpusteln fanden und mit der Ätiologie der Krankheit in Zusammenhang brachten. Im Jahre 1892 teilte dann *Guarnieri* mit, daß es ihm nach Verimpfung von Vaccinelymphe auf die Hornhaut von Kaninchen gelungen sei, im Epithel der letzteren dieselben Zelleinschlüsse nachzuweisen, welche sich in der Haut Pockenkranker fanden und welche wohl mit den von *van der Loeff* und von *Pfeiffer* beschriebenen identisch seien. Um das Für und Wider der *Guarnieri*schen Befunde entspann sich in den nächsten Jahren ein heißer Kampf, der bis in die jüngste Zeit hinein fortdauert. Die einen halten die „Vaccinekörperchen" *Guarnieris* (Fig. 111) für nicht spezifische Zelldegenerationsprodukte, andere glauben, daß sie für Vaccine spezifische Degenerationsprodukte der Leukocyten und wieder andere, daß sie für Vaccine spezifische Degenerationsprodukte des Zellprotoplasmas seien. Wenn man sich auch über die Natur jener Körperchen noch nicht mit Sicherheit äußern kann, so muß doch festgestellt werden, daß sie die einzigen charakteristischen Gebilde sind, welche in Haut und Schleimhaut bei Variola und Vaccine sich nachweisen lassen, bei anderen Hauterkrankungen aber fehlen. Sie ohne weiteres als die Erreger der Pocken anzusprechen, dazu liegt keine Berechtigung vor; wahrscheinlich sind sie aber durch die noch unbekannten Erreger bedingte spezifische Zellveränderungen.

Zu erwähnen sind hier noch Befunde von *Franck* und von *Dombrowski.* Ersterer sah regelmäßig in allen wirksamen Lymphen und allen Vaccineblasen einen zu den Protozoen gehörenden Zellschmarotzer, den er „Sporidium vaccinale" nennt und für den Erreger der Kuhpocken hält. Dieser Mikrobe tritt in Gestalt teils von glänzenden Kügelchen, teils von eiförmigen Zellen, teils großen Cysten, Sporoblasten, Morulaformen

in Erscheinung. Die Verimpfung derartiger Morulaformen in Bouillonaufschwemmung bewirkte gegen den 6. Tag bei Kälbern charakteristische Blasenbildung und Widerstandsfähigkeit gegen jede weitere Übertragung. In den echten Pockenblasen wurden ganz ähnliche Zellschmarotzer gefunden. *Dombrowski* untersuchte während einer Epidemie zahlreiche Pockenfälle und fand im Pustelinhalt, namentlich zu Zeiten, wo letzterer weiße und rote Blutkörperchen noch nicht in größerer Menge enthielt, Mikroben von der Gestalt feiner dunkler Punkte, meist mit hellem Saum, in steter rascher Pendel- und außerdem langsamer progressiver Bewegung. Am 2. Tage erschienen außerdem größere Gebilde von undeutlicher Form mit 4 dunklen, ihre Lage wechselnden Punkten. Wenn der Pustelinhalt eitriger wurde, so ließen sich diese Gebilde in immer abnehmender Menge nachweisen, dafür traten aber immer mehr größere, regelmäßig geformte Kugeln auf. *Dombrowski* ist der Ansicht, daß dieser Parasit nicht zu den Protozoen, sondern viel eher zu den Blastomyceten gehört und daß seine Vermehrung ausschließlich durch Knospung stattfinde. In welchen Beziehungen die Befunde der letztgenannten Autoren zu denen *van der Loeffs*, *Pfeiffers* und *Guarnieris* stehen, läßt sich zur Zeit nicht feststellen. Aus alledem geht aber hervor, daß die Frage keineswegs geklärt ist und daß bis jetzt der einwandfreie Nachweis des spezifischen Variola- und Vaccineerregers nicht gelungen ist.

Das Virus der Pocken also ist noch nicht bekannt. Es ist hauptsächlich in dem serösen oder eitrigen Inhalt der Pockenpusteln, in den abgestoßenen Epithelien und wahrscheinlich auch im zirkulierenden Blut enthalten. Daß es auch in den übrigen Se- und Exkreten des Körpers in wirksamer Form ausgeschieden wird, ist wohl fraglos. Dem Kontagium kommt eine nicht unerhebliche Resistenz gegen äußere Schädigungen zu. Man hat wenigstens beobachtet, daß es in der Wäsche des Kranken, wenn es vor Licht und völliger Austrocknung geschützt ist, monatelang seine krankmachende Eigenschaft bewahrt.

Klinisches Bild.

Wenn wir in aller Kürze das klinische Bild der Variola skizzieren, so unterscheidet man je nach dem Verlauf der Krankheit schwere Pocken, Variola vera genannt, und leichte Fälle, Variolois.

Die Krankheit beginnt nach einem meist 10—15tägigen, in schweren Fällen wohl auch kürzerem Inkubationsstadium, welches nicht irgendwelche charakteristische Erscheinungen bietet. Alsdann tritt unter Fieberausbruch ein Exanthem auf, welches den bei Masern oder Scharlach vorkommenden Ausschlägen ähnlich ist und namentlich am Unterbauch, an der Innenseite der Oberschenkel, am Rücken und an den Seitenflächen des Thorax seinen Sitz hat. Am 3. oder 4. Krankheitstage kommt es dann, nachdem das Initialexanthem abgeblaßt ist, zum Ausbruch der eigentlichen Pockenpusteln. Auf einzelnen roten Flecken bilden sich anfangs Knötchen, dann Bläschen, die in der Mitte eine Delle aufweisen und zunächst mit einer wasserklaren, später allmählich eitrige Beschaffenheit annehmenden Flüssigkeit gefüllt sind (Fig. 110). Die Blasen, die den Höhepunkt ihrer Entwicklung etwa am 9. Krankheitstage erreichen, bilden nicht einen einzigen Hohlraum, sondern sind durch feine Bälkchen in verschiedene Kammern geteilt. Beim Anstechen fällt die Blase daher nicht völlig zusammen. Wenn der Inhalt vereitert ist, kapselt sich die Pustel ab und es kommt zur Schorfbildung. Nach Abstoßung des Schorfes bleibt eine tiefliegende Narbe zurück.

Fig. 110.

Variola vera.

Das Initialstadium geht mit meist sehr schweren Krankheitserscheinungen, Schüttelfrost mit Fieber bis zu 40 oder 41° C, äußerst intensiven Kreuz- und Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Delirien, mitunter auch Krämpfen einher. Mit dem Beginn des Eruptionsstadiums lassen diese Symptome gewöhnlich etwas nach, das Fieber geht herunter bis auf etwa 38°. Nachdem aber die Pusteln völlig ausgebildet sind, tritt wieder eine wesentliche Verschlimmerung des Krankheitsbildes ein infolge einer Entzündung der die Pusteln umgebenden Haut bzw. Schleimhaut, die den Kranken äußerst schmerzhaft ist. Dieses sekundäre, durch die eingedrungenen Bakterien (Staphylokokken und namentlich Streptokokken) bedingte Fieber wird auch als „Eiterfieber" bezeichnet. Es ist häufig der Ausdruck einer septischen, von den Pusteln ausgegangenen Allgemeininfektion, welcher die Patienten erliegen.

Die Pusteln entwickeln sich besonders dicht im Gesicht und an den Händen; diejenigen Stellen, die vom Initialexanthem befallen waren, sind meist nur in geringem Grade mit Pusteln bedeckt. Aber nicht nur die äußere Haut ist der Sitz der Blasen, sondern auch die Schleimhäute, namentlich diejenigen des Mundes, Rachens, Kehlkopfes, der Trachea und des Oesophagus, ferner auch des äußeren Gehörorgans, der Tuba Eustachii, der Urethra. Nicht selten wird auch die Conjunctiva und Cornea befallen.

Bei günstigem Ausgang der Infektion fällt das Fieber etwa vom 12. Tage ab lytisch ab, während die allgemeinen Erscheinungen allmählich geringer werden und die Eintrocknung der Pusteln und die Schorfabstoßung vor sich geht. In den schweren Fällen tritt unter hohem Anstieg des Fiebers und schweren Allgemeinsymptomen der Tod ein. In diesen Fällen bieten meist auch die Pusteln ein besonderes Aussehen. Sie bleiben nicht isoliert wie bei den leichten und mittelschweren Fällen, sondern konfluieren (Variolae confluentes) oder es erfolgen Blutungen in das Innere der Knötchen (Variolae haemorrhagicae, schwarze Pocken). Bei besonders schwerer Infektion kommt es mitunter überhaupt nicht zum Ausbruch von Pusteln, es werden dann nur Blutungen in die Haut und die Schleimhäute beobachtet und der Tod erfolgt bereits in den ersten Krankheitstagen. Diese Form der Variola hat man auch Purpura variolosa genannt.

Die Sterblichkeit an Pocken ist je nach der Form der Erkrankungen in den einzelnen Epidemieen sehr verschieden. Am Ende des 18. Jahrhunderts betrug die Mortalität bei den Erwachsenen 12—16%, bei Kindern etwa 30%.

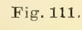
Über die Eintrittspforte des Pockenvirus wissen wir bis jetzt nichts Sicheres, jedoch sprechen viele klinische Beobachtungen dafür, daß von den Schleimhäuten des Respirationstraktus oder von der Rachenhöhle aus die Aufnahme der Keime erfolgt.

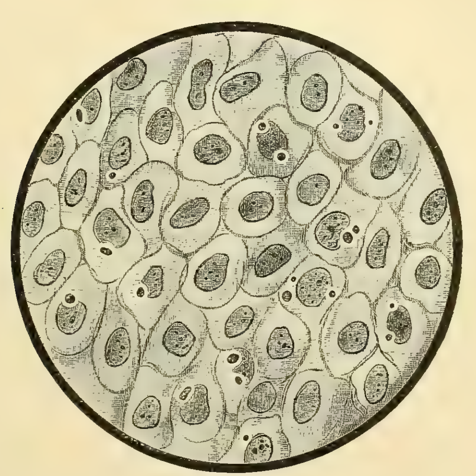
Komplikationen. Als Komplikationen der Pocken treten zumeist Entzündungen der Luftwege in Erscheinung, schwere Bronchitiden, Pneumonieen, eventuell mit Pleuritiden, ferner Gelenkentzündungen, Nephritis, Endo- und Perikarditis, Parotitis, Orchitis, schwerste Darmkatarrhe usw. An die lokalen Veränderungen der Haut und der Schleimhäute schließen sich oft Geschwürsbildungen an, die je nach ihrer Lage zu Hautgangrän, Otitis purulenta, Keratitis usw. führen können. Bei graviden Frauen tritt meist eine vorzeitige Unterbrechung der Schwangerschaft ein. Die ausgestoßenen Früchte zeigen häufig sehr starke Blattern, ein Beweis dafür, daß das Pockenvirus die Placenta passiert. Nicht selten bleiben

nach schweren Blattern Geisteskrankheiten, Seh- und Hörstörungen, mitunter auch Lähmungen zurück. Auch äußerlich bleiben die „Geblatterten“ für Lebenszeit gekennzeichnet.

Leichte Formen. Neben den schwereren Formen kommen auch leichte und gutartig verlaufende Pockenerkrankungen vor, die sehr häufig als solche nicht erkannt werden, aber deswegen von großer epidemiologischer Bedeutung sind, weil von ihnen aus das Virus verbreitet wird. Diese Formen sind durch einen wesentlich abgekürzten Krankheitsverlauf und nur geringe Allgemeinerscheinungen gekennzeichnet. Der Ausschlag kann ganz fehlen oder ist so wenig charakteristisch, daß die Krankheit mit Windpocken oder harmlosen Hautkrankheiten verwechselt wird.

Variolation. Die Erfahrung, daß einmaliges Überstehen der Blattern den Menschen mit nur sehr seltenen Ausnahmen gegen spätere Infektionen mit dem Pockenvirus immun macht, ist schon sehr alt. Die Kenntnis der Tatsache, daß beim Ausbruch der Seuche fast kein Mensch von derselben verschont bleibt,


Fig. 111.



Vaccinekörperchen in der Hornhaut des Kaninchens.

und die gewaltige Sterblichkeit führten daher schon in frühen Zeiten dazu, daß man bei leicht verlaufenden Epidemieen Gesunde, namentlich Kinder absichtlich der Infektion aussetzte, damit sie sich durch eine leichte Erkrankung Immunität erwerben sollten. Man erhoffte durch diese Maßnahmen eine Mortalitätsverminderung bei späteren schweren Epidemieen und eine Verhütung der so oft nach den Pocken zurückbleibenden Schäden, Taubheit, Blindheit usw. erreichen zu können. Die Chinesen übertrugen auch den Infektionsstoff von leichten Fällen dadurch, daß sie den Kindern Pockenschorfe in die Nase steckten oder sie mit der eiterbeschmutzten Wäsche der Kranken bekleideten, die Indier ritzten die Haut der Arme und impften in die Wunden den Pustelinhalt durch Verreiben ein. Diese und ähnliche Verfahren, die man „Variolation“ nennt, stellen also sehr alte Schutzimpfungsmethoden dar. Sie waren von zweifellosem Erfolge begleitet, führten aber in nicht seltenen Fällen zu schweren Erkrankungen und zum Tode der Geimpften und verbreiteten den Ansteckungsstoff. In Europa wurde das Verfahren im Jahre 1791

durch Lady Wortley Montague, die Gemahlin eines englischen Gesandten, eingeführt und gewann sich namentlich in England, später aber auch bei uns zahlreiche Anhänger. Nach Bekanntgabe von *Jenners* Schutzimpfungsmethode wurde die Variolation aufgegeben.

Vaccination. *Edward Jenner* machte sich bei seinen Studien die in seiner Heimat, der englischen Grafschaft Gloucestershire, im Volke schon lange bekannte Erfahrung zunutze, daß Überstehen der Kuhpocken dem Menschen eine gleiche Immunität gegenüber den menschlichen Blattern verleiht, wie das Überstehen der letzteren selbst. Er erforschte die Übertragbarkeit der Kuhpocken auf den Menschen näher und stellte fest, daß das Kuhpockenvirus auch nach wiederholter Impfung von Mensch zu Mensch dieselbe Wirkung ausübt, daß es nur eine unbedeutende Reaktion im Körper des Geimpften hervorruft, trotzdem aber bewirkt, daß das Virus der menschlichen Blattern bei späterer Inokulation nicht haftet. *Jenner* ging äußerst vorsichtig vor: fast 2 Jahrzehnte währten seine Untersuchungen, als er im Jahre 1796 die erste Schutzimpfung mit Kuhpockenlymphe, „Vaccination", vornahm. Seine Entdeckung fand anfangs zahlreiche Zweifler und Gegner, aber bald wurde sie in England immer mehr und mehr anerkannt. Die Kunde von der Wirksamkeit der neuen Methode breitete sich mit einer für die damaligen Verkehrsverhältnisse überraschenden Schnelligkeit aus und in allen Ländern Europas beeilten sich die Ärzte, *Jenners* große Entdeckung auf ihre Wirksamkeit zu prüfen. Die Ergebnisse dieser Beobachtungen bestätigten vollauf die Erwartungen, die man auf die Impfungen gesetzt hatte. Die Geimpften blieben von der Blatterninfektion verschont und überall, wo die Impfungen im großen durchgeführt wurden, ließ sich ein unverkennbares Zurückgehen der Krankheits- und Sterbefälle an Blattern feststellen. Infolge dieser günstigen Erfahrungen nahmen sich schon frühzeitig die Regierungen der einzelnen Länder der Impffrage an und verordneten gesetzlich die Einführung der obligatorischen Vaccination. Impfgesetze finden wir in Bayern schon im Jahre 1807, in Baden 1815, in Württemberg 1818.

Erfolge der Vaccination. Über die Erfolge des *Jenner*schen Verfahrens liegen so zahllose statistische Angaben aus aller Herren Länder vor, daß jeder, der nur einigermaßen objektiv der Frage gegenübersteht, an der unbedingten Wirksamkeit der Impfung nicht zweifeln kann. Überall, wo die Impfungen streng durchgeführt wurden, zeigte sich alsbalb eine so schnelle und dauernde Abnahme der Pockensterblichkeit, wie sie früher in der Geschichte der Seuche niemals beobachtet wurde. In Ländern, in denen die Zwangsimpfung streng durchgeführt wird, sind die Pocken völlig erloschen, während sie in benachbarten Staaten, die nichts zur Unterdrückung der Seuche tun, ihre frühere Mortalität beibehalten. Die Landesgrenze wird dann vom Zeitpunkte der Einführung der Impfung auch die Scheide für das Vorkommen der Krankheit, trotz der Zunahme des Verkehrs, die eine Verschleppung des Contagiums erleichtert. Bei anderen Volksseuchen haben wir derartige Erfahrungen nie gemacht.

Wir wollen im folgenden nur einige wenige Beispiele der Impferfolge geben, welche der im Jahre 1896 im Reichsgesundheitsamt von *Kübler* bearbeiteten Denkschrift „Blattern und Schutzpockenimpfung" entnommen sind. In Berlin wurden Schutzimpfungen vom Jahre 1801 ab erst ganz allmählich vorgenommen; erst 1810 wurde erreicht, das 80%

von den Geborenen eines Jahres geimpft waren. Es entfielen dort auf Pocken von 100 Todesfällen:

Im Jahrfünft	1795—1799:	6·52
„ „	1800—1804:	7·48
„ „	1805—1809:	6·36
„ „	1810—1814:	0·74
„ „	1815—1819:	1·34
„ „	1820—1824:	0·15

In Stuttgart starben an Pocken im Durchschnitt für je 5 Jahre:

1772—1796:	223·8	Personen
1797—1801:	274	„
1802—1806:	154	„
1807—1811:	2	„
1812—1816:	0	„
1817—1821:	10	„
1822—1827:	0	„

Auch aus dem heutigen Großherzogtum Hessen liegen Berichte vor, welche beweisen, daß die Blattern seit dem Jahre 1807, in welchem die erste Impfung der gesamten Bevölkerung ausgeführt wurde, als epidemische Krankheit zu herrschen aufgehört haben und bis in die Gegenwart auch verschwunden geblieben sind.

Revaccination.

Später stellte es sich heraus, daß der durch eine einmalige Vaccination erreichte Impfschutz kein dauernder ist — eine Erfahrung, die übrigens schon *Jenner* selbst gemacht hatte. Es erkrankten Leute, die vor mehr als 10 Jahren geimpft waren, trotzdem an Pocken, wenn dies auch seltener vorkam, als bei Nichtgeimpften und wenn auch die Krankheit bei ihnen wesentlich leichter verlief. Daraufhin wurde die Wiederholung der Impfung nach etwa 10 Jahren, „Revaccination“, empfohlen. Aber auch seit Einführung der Revaccination ereignet es sich ab und zu, daß mehrmals Geimpfte an echter Variola erkranken. Wenn der Zeitpunkt der Impfung lange zurückliegt, können sogar schwerere Erkrankungen eintreten, wenn auch Todesfälle bei mehrmals Geimpften zu den größten Seltenheiten gehören. Diese Tatsachen beweisen nicht das Geringste gegen den Wert der Impfung, sondern nur, daß es Individuen gibt, bei denen eine komplette Immunität von kürzerer oder längerer Dauer nicht erzielt wird. Mehr als 90% aller Menschen sind aber für die ersten Jahre nach der Schutzpockenimpfung völlig gegen natürliche Ansteckung gefeit.

Sehr lehrreich ist ein Vergleich der Pockensterblichkeit unter der Zivil- und Militärbevölkerung Preußens. Aus der untenstehenden Tabelle ersehen wir, daß in der Armee schon seit 1835 die Mortalitätszahlen gegenüber denjenigen der Zivilbevölkerung ganz auffallend zurückbleiben und nur in den Kriegsjahren 1870/71 noch einmal eine erhebliche, aber im Verhältnis zur Zivilbevölkerung immer noch unbedeutende Steigerung erfuhren. Im Heere wurde nämlich die Impfung, beziehungsweise die Wiederimpfung bereits im Jahre 1834 eingeführt, während die Impfungen unter der Zivilbevölkerung zwar staatlich empfohlen, aber nicht zwangsweise durchgeführt wurden. Erst das Impfgesetz vom 8. April 1874 brachte hier den eklatanten Erfolg.

Es starben in Preußen von je 100000 Personen an Pocken:								
im Jahre	Zivilbevölkerung	Militärbevölkerung	im Jahre	Zivilbevölkerung	Militärbevölkerung	im Jahre	Zivilbevölkerung	Militärbevölkerung
1825	15·4	9·9	1849	10·8	0·8	1873	35·7	3·4
1826	14·4	13·1	1850	15·7	0·8	1874	9·5	0·4
1827	25·4	18·8	1851	13·0	2·3	1875	3·6	0
1828	19·0	28·7	1852	18·9	0·8	1876	3·1	0
1829	19·3	27·0	1853	39·5	0·8	1877	0·3	0
1830	24·1	22·1	1854	43·6	2·3	1878	0·7	0
1831	11·9	75·0	1855	9·7	0	1879	1·3	0
1832	30·3	66·7	1856	7·3	0	1880	2·6	0
1833	60·1	75·0	1857	13·3	0·7	1881	3·6	0
1834	49·1	28·1	1858	26·4	0	1882	3·6	0
1835	27·1	3·5	1859	19·6	1·4	1883	2·0	0
1836	18·8	6·4	1860	19·0	?	1884	1·4	0
1837	15·3	2·4	1861	30·2	?	1885	1·4	0
1838	16·8	5·5	1862	21·1	0·5	1886	0·5	0
1839	14·5	1·6	1863	33·8	0	1887	0·5	0
1840	16·1	1·6	1864	46·3	0·5	1888	0·3	0
1841	14·5	2·4	1865	43·8	0·5	1889	0·5	0
1842	22·4	1·6	1866	62·0	3·1	1890	0·1	0
1843	28·3	2·4	1867	43·2	0·8	1891	0·1	0
1844	27·0	2·4	1868	18·8	0·4	1892	0·3	0
1845	15·9	0·8	1869	19·4	0·4	1893	0·4	
1846	15·3	0·8	1870	17·5	0	1894	0·3	
1847	9·5	0	1871	243·2	27·8	1895		
1848	13·7	0·8	1872	262·4	5·4			

Wirkungen der Impfgesetze in Deutschland.

Seit der Durchführung der in diesem Gesetze enthaltenen Bestimmungen ist Deutschland frei von endemischen Pocken geworden. Es werden zwar bei den regen Verkehrsbeziehungen zu den benachbarten Ländern, die keinen Impfzwang haben, immer wieder Pocken eingeschleppt und es kommt gelegentlich auch vor, daß Übertragungen auf Personen, bei denen die Vaccination beziehungsweise Revaccination schon längere Zeit zurückliegt, stattfinden, aber die Bildung größerer Pockenherde haben wir nicht mehr zu befürchten. Wie günstig die Pocken-Morbiditätsverhältnisse Deutschlands im Vergleich zu denen der Nachbarstaaten liegen, geht aus folgenden Zahlen hervor: auf 1000000 Einwohner starben an Pocken 1889—1893 durchschnittlich im Jahre: in Rußland 836·4, in Österreich 313·3, in Belgien 252·9, in Frankreich 147·6, in Deutschland 2·3. Während des Krieges 1870/71 erlagen den Pocken bei den französischen Truppen 23400 Mann, während bei der geimpften deutschen Armee nur 450 Mann starben. Das sind doch Zahlen, welche die zahlreichen Gegner des Impfzwanges — sogar unter den Ärzten gibt es unbegreiflicherweise noch solche! — eines Besseren belehren sollten.

Das deutsche Impfgesetz schreibt die Impfung aller Neugeborenen im Laufe des auf die Geburt folgenden Kalenderjahres und die Revaccination aller Kinder im 12. Lebensjahre vor. Junge Leute, welche als militärtauglich befunden werden, müssen auch bei ihrem Diensteintritt noch einmal geimpft werden. Für die Impfungen wird jetzt ausschließlich animale Lymphe verwendet, die von staatlichen Anstalten abgegeben wird. Die ursprünglich von *Jenner* empfohlene Impfung mit Menschenlymphe, wobei von Mensch zu Mensch der Inhalt der Pockenpusteln übertragen wurde, ist schon seit 1864 allgemein verlassen worden, weil die Mög-

lichkeit der Übertragung von Krankheiten, hauptsächlich von Syphilis und Ekzemen, bei diesem Verfahren, wenn sie auch selten vorkommt, so doch nicht auszuschließen war.

Lymphgewinnung.

Auf die Einzelvorschriften des Impfgesetzes kann hier nicht näher eingegangen werden, nur über die Bereitung der Lymphe seien noch einige Bemerkungen angeführt: Zur Lymphgewinnung werden gesunde Kälber benutzt, die mindestens 5 Wochen alt sein sollen. Die Tiere werden genau untersucht und auch während der Blatternentwicklung tierärztlich überwacht; sie werden in Ställen gehalten, die den höchsten hygienischen Anforderungen genügen, und sorgsamst genährt und gepflegt. Zunächst wird die Haut des Unterbauches und der Schenkel rasiert und peinlichst mit Bürste und Seife gereinigt. Die Impfung selbst geschieht unter Anwendung steriler Instrumente mit Menschen- oder Kälberlymphe; auch der Inhalt natürlicher Kuhpocken kann benutzt werden. Der Impfstoff wird in die in größerer Ausdehnung skarifizierte Haut eingerieben oder aber in längeren oberflächlichen Schnittwunden eingeimpft.

Die Abnahme der Lymphe aus den sich bei den Kälbern entwickelnden Pusteln erfolgt, ehe der seröse Pustelinhalt eitrig wird, etwa am 3. oder 4. Tage. Auch hier wird die ganze Impffläche zunächst sorgfältigst gereinigt. Die Pusteln werden dann mit einem scharfen Löffel abgekratzt und mit Glycerin verrieben. Wenn sich die festen Bestandteile abgesetzt haben, wird die Glycerinlymphe an einem kühlen Orte „gelagert". Der Glycerinzusatz konserviert nicht nur das Virus in ausgezeichneter Weise, sondern er vernichtet im Laufe der Zeit auch fast alle Bakterien, namentlich Streptokokken, deren Beimischung zur Lymphe man auch bei peinlichster Sauberkeit niemals verhüten kann, weil diese Kokken in den Pockenpusteln fast nie fehlen. Über die einzelnen Sorten der so gewonnenen Lymphe werden sorgfältige Listen geführt, welche ihre Herkunft, Abgabe, Wirksamkeit genau angeben. Nach der Lymphabnahme werden die Kälber geschlachtet und durch Untersuchung der inneren Organe auf ihren Gesundheitszustand geprüft. Nur von solchen Kälbern wird die Lymphe zum allgemeinen Gebrauch abgegeben, die sich als frei von irgendwelchen Krankheitserscheinungen erwiesen.

Verhütung von Pockenepidemieen.

Zur Fernhaltung der Blattern von einem bisher von der Seuche verschont gebliebenen Lande wird die Zwangsimpfung im wesentlichen genügen. Es käme allerdings noch die Überwachung der aus endemisch verseuchten Ländern zureisenden Personen und deren zwangsweise vorzunehmende Vaccination in Frage. Ist es trotzdem zur Einschleppung von Pocken in einem Lande gekommen, so ist der Ausbruch einer größeren Epidemie, wie bereits erwähnt, nicht zu befürchten, wenn die Gesamtbevölkerung durchgeimpft ist. Trotzdem wird man Vorbeugungsmaßregeln gegen die Weiterverbreitung der Seuche zu treffen haben. Dieselben bestehen zunächst in strenger Isolierung der Erkrankten und in der zwangsweise durchzuführenden erneuten Impfung aller Personen, die mit ihnen in Berührung gekommen sind. Das Reichsseuchengesetz und die dazugehörigen preußischen Ausführungsbestimmungen schreiben die amtliche Meldepflicht für alle Pocken- und pockenverdächtigen Fälle vor, ferner die obligatorische Leichenschau, die strenge Desinfektion der Wohnung des Kranken und seiner Wäsche.

Spezifische Stoffe des Immunserums.

Im Blutserum von Menschen und Tieren, welche die künstlichen oder natürlichen Pocken überstanden haben, treten spezifische Stoffe auf,

die als Träger der Immunität anzusehen sind, deren Verwendung zu therapeutischen Zwecken aber wohl kaum aussichtsvoll ist. *Beclère*, *Chambon* und *Ménard* fanden, daß das Serum von Kälbern, die vor 14 Tagen geimpft waren, bei Vermischung mit virulenter Lymphe deren Wirksamkeit im Tierversuch aufhebt. Dieselbe Eigenschaft hatte das Serum von vaccinierten Menschen und von Pockenrekonvaleszenten. Schon 3 Monate nach der Impfung waren diese Stoffe in wesentlich geringeren Mengen nachweisbar, nach Verlauf von 10—20 Jahren waren sie überhaupt nicht mehr zu finden. Ihr erstes Auftreten im Blut soll in diejenige Zeit fallen, in welcher die Virulenz des Pustelinhaltes erlischt. Die Immunität, welche ein Individuum durch die Impfung erwirbt, scheint das Kreisen dieser Schutzstoffe im Blute wesentlich zu überdauern, denn eine neue Impfung mißlingt noch viele Jahre, nachdem das Blutserum des Geimpften seine antiinfektiöse Beschaffenheit im Tierversuch verloren hat. Auf das Kreisen dieser Schutzstoffe wird die Erfahrung zurückgeführt, daß Frauen, welche während ihrer Gravidität die Blattern überstanden, Kinder zur Welt bringen, die gegen Pocken immun sind.

---

52. VORLESUNG.

Gelbfieber.

Geschichtliches.

Das Gelbfiieber, auch „gelbe Pest“ genannt, ist eine Infektionskrankheit, von welcher die ersten Nachrichten nach der Entdeckung Amerikas nach Europa gelangten. Es ist allerdings vielfach angezweifelt worden, ob es sich bei den aus jenen Zeiten beschriebenen Epidemieen wirklich um Gelbfieber gehandelt hat. Die ersten Berichte, welche die Seuche unverkennbar darstellten, stammen aus dem 17. Jahrhundert, als auf den Antillen das Gelbfieber in ausgedehntem Maße herrschte. Das eigentliche Heimatland der Krankheit ist das tropische Amerika. Von hier aus erfolgten die weiteren Übertragungen nach dem nördlichen Amerika, Afrika und Europa. Asien und Australien sind bisher völlig verschont geblieben. In Europa trat das Gelbfieber zuerst im 18. Jahrhundert auf und verursachte in Hafenstädten Spaniens, Portugals und Italiens eine größere Anzahl von Todesfällen. In Norddeutschland kam es trotz zahlreicher Einschleppungen nur dreimal, ferner in Hafenstädten Englands und Frankreichs hin und wieder, zu wenigen Neuerkrankungen, die jedoch keine weitere Ausbreitung im Gefolge hatten. Gegenwärtig herrscht die Seuche endemisch namentlich in Brasilien, wo z. B. im Jahre 1894 beinahe 5000 Menschen an Gelbfieber starben.

Krankheitsbild.

Was die klinischen Zeichen des Gelbfiebers betrifft, so beginnt die Krankheit nach einem Inkubationsstadium, das in der Regel 2—5 Tage dauert, mit Schüttelfrost und hohem Fieber. Der Puls ist frequent, es treten heftige Kopf- und Kreuzschmerzen ein und der hochfiebernde Kranke fühlt sich sehr matt und schwach. Dazu gesellt sich bald Ikterus, dem die Krankheit ihren Namen verdankt, und Erbrechen blutiger Massen. Auch starke Blutungen aus der Nase, aus dem Zahnfleisch usw. sind nicht selten, ebenso Darmblutungen. Durchfall fehlt fast immer, die Kranken pflegen vielmehr an hartnäckiger Verstopfung zu leiden. Druck auf die Magen- und Lebergegend wird von den sonst apathischen Kranken, deren Bewußtsein jedoch völlig erhalten ist, als äußerst schmerzhaft angegeben. Milzschwellung fehlt in der Regel. Der Tod erfolgt in etwa 30% der Fälle, meist im Kollaps. Neben diesen schweren Fällen kommen auch leicht verlaufende Gelbfiebererkrankungen vor, die jedoch epidemiologisch insofern von besonderer Wichtigkeit sind, als sie den Mücken Gelegenheit geben, sich zu infizieren und die Krankheitskeime weiter zu verschleppen.

Obduktionsbefund. Die Obduktion der an Gelbfieber Verstorbenen läßt eine ganze Reihe krankhafter Veränderungen erkennen, die in ihrer Gesamtheit als für diese Infektionskrankheit typisch gelten können. Auffallend sind zunächst die zahlreichen Ecchymosen, die auf allen Schleim- und serösen Häuten angetroffen werden. Namentlich das Perikard und die Serosa des Darmes weisen regelmäßig Blutaustritte auf. Die Leber überschreitet in ihrer Größe die normalen Maße meist nicht wesentlich, sie ist im allgemeinen blutleer, zeigt aber eine mehr oder minder ausgesprochene Gelbfärbung, die stellenweise blaß- und bräunlichgelbe Nuancen aufweist und im Verein mit den auch hier nur selten fehlenden Ecchymosen ein eigenartiges buntfleckiges Gesamtaussehen bedingt. Die Nieren sind meist in geringem Grade vergrößert und zeigen ebenfalls durch rötliche Flecken auf dem gelblichbraunen Grunde ein buntes Aussehen. Auf dem Durchschnitt heben sich die roten Pyramiden scharf von der braungelben, verbreiterten Rindenschicht ab. Magen- und Darmschleimhaut sind geschwollen und stellenweise mit Blutungen durchsetzt.

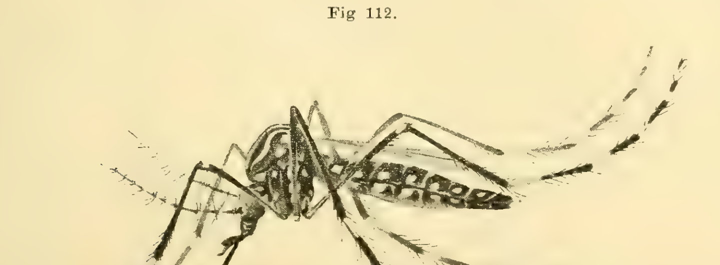
Ätiologie. Als Erreger des Gelbfiebers sind eine ganze Anzahl von Mikroorganismen beschrieben worden, deren ätiologische Bedeutung jedoch bei umfangreicheren Nachprüfungen nicht erwiesen werden konnte. Am bekanntesten sind unter diesen angeblichen Erregern der Cryptococcus xanthogenicus *Freires* und der Bacillus icteroides *Sanarellis* geworden. Der Gelbfiebererreger ist heute noch unbekannt, wohl aber sind wir über das Wesen der Infektion und die Übertragungsweise schon ziemlich genau orientiert. Wir wissen aus den Erfahrungen, welche die von verschiedenen interessierten Staaten, vor allem von seiten der Vereinigten Staaten von Nordamerika, zum Studium der Gelbfieberfrage ausgesandten Kommissionen gesammelt haben, daß die Seuche ähnlich wie die Malaria auf Gesunde nur durch den Stich von Moskitos, die sich an Gelbfieberkranken beim Blutsaugen mit dem Gelbfieberkeim infiziert hatten, übertragen wird. Die Einatmung der Luft infizierter Gegenden, der Genuß infizierten Wassers oder bestimmter Nahrungsmittel, die man früher vielfach der Verbreitung der Krankheitskeime beschuldigte, ist als gänzlich belanglos anzusehen. Auch die Bett- und Leibwäsche der Kranken sowie Handelswaren und Gebrauchsgegenstände, mit denen Gelbfieberkranke in Berührung gekommen sind, vermögen die Erreger nicht zu verschleppen. Das Gelbfieber ist also nicht direkt ansteckend, sondern kann wie die Malaria nur dort sich unter einer Bevölkerung ausbreiten, wo die zur Entwicklung der Krankheitskeime nötige Mückenart vorhanden ist. Daraus erklärt es sich auch, warum das Gelbfieber in manchen Erdteilen nicht festen Fuß gefaßt hat.

Übertragung durch Stegomyia fasciata. Das Insekt, welches den Gelbfiebererreger überträgt, ist die Stegomyia fasciata, eine zur Familie der Culiciden gehörige Mückenart. Daß außer diesen noch andere Arten als Überträger in Betracht kommen, ist unwahrscheinlich. Die Stegomyia fasciata (Fig. 112) ist eine zierliche Mücke, die eine braune bis schwarzgraue Färbung aufweist. Besonders charakteristisch für sie ist eine lyraähnliche Zeichnung des Rückens und ferner die bandartigen Streifen des dritten Beinpaares. Während Femur und Tibia einfarbig sind, weisen der Metatarsus und die drei ersten Tarsi weiße Bänder auf. Die Abdominalringe sind mit silberglänzenden Strichen und Flecken versehen. Die Flügel liegen beim Sitzen der Mücke übereinander, sind fleckenlos und stark irisierend.

Der Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Insekt ist durch dieselben Merkmale gegeben, die wir schon bei der Besprechung der Malaria übertragenden Mücken kennen gelernt haben. Als Brutstätten wählt die Stegomyia ebenso wie der Anopheles kleine und kleinste Wasseransammlungen. Die Eier werden einzeln abgelegt und schwimmen, in gleichmäßigen Reihen oder auch unregelmäßig angeordnet, mit der Breitseite aneinander liegend auf dem Wasser. Die Larven und Puppen zeigen keine wesentlichen Abweichungen von denen der gewöhnlichen Culexmücken.

Die Reifung und Übertragung der Gelbfieberkeime geht — so müssen wir auf Grund der bisherigen Untersuchungsergebnisse annehmen — in ganz analoger Weise vor sich, wie bei den Malariaplasmodien in dem Anopheles. Die Stegomyia kann nur dann das Gelbfieber übertragen, wenn

Fig 112.



Stegomyia fasciata.

sie von einem Gelbfieberkranken Blut gesogen hat. Nach den Feststellungen der amerikanischen Kommission, welche im Jahre 1900 auf Kuba die Seuche studierte, kreist das Virus im Blute der Gelbfieberkranken in derjenigen Form, die zur Weiterentwicklung in der Mücke geeignet ist, nur in den ersten drei Krankheitstagen. Es gelingt nicht, eine Infektion der Mücken an Kranken, die sich in späteren Stadien der Krankheit befinden, herbeizuführen. Ganz wie bei der Malaria sind die Mücken nicht sofort, nachdem sie infektiöses Blut gesogen haben, imstande, durch ihren Stich gesunde Personen zu infizieren. Es ist vielmehr zur Entwicklung des noch unbekannten Krankheitskeimes und bis zum Auftreten der infektionsfähigen Formen in den Stechwerkzeugen oder Speicheldrüsen der Mücken ein Zeitraum von 12—18 Tagen notwendig. Nur die befruchtete weibliche Mücke kommt als Überträgerin in Betracht und nur dann erfolgt in ihr eine Reifung der Erreger, wenn Lufttemperaturen von mindestens 18° C gegeben sind. Die Infektionen der Menschen erfolgen meistens zur Nachtzeit, weil die Mücken gewöhnlich während der Dunkelheit stechen. Verschiedene Forscher behaupten allerdings, daß die Stegomyia ihre Opfer ebenso oft am Tage überfällt.

Verbreitungsgebiet der Stegomyia und des Gelbfiebers.

Überall, wo Gelbfieber endemisch aufgetreten ist, findet sich auch die Stegomyia. Das Ausbreitungsgebiet dieser Mücken ist ein sehr ausgedehntes, es liegt im allgemeinen zwischen den beiden Wendekreisen,

reicht jedoch mit seiner nördlichen Grenze bis nach Japan, Spanien und Nordamerika, mit seiner südlichen Grenze bis nach Südaustralien. Am verbreitetsten ist diese Mücke, wie *Havelburg* angibt, an der Nordküste und dem nördlichen Teil der Ostküste Südamerikas, der Nordküste Mittelamerikas und der Umgebung des Golfs von Mexiko, ferner an dem größten Teil der Westküste und Teilen der Ostküste Afrikas (z. B. Deutsch-Ostafrika), Vorder- und Hinterindien, Japan, der Ostküste Australiens, Neuguinea, Celebes, den Philippinen, ferner in Spanien.

Diese Länder sind mit Ausnahme des tropischen Mittelamerika und der Westküste Afrikas gelbfieberfrei. Das Verbreitungsgebiet des Gelbfiebers deckt sich also augenblicklich nicht mit demjenigen der Stegomyia. Trotzdem kann es natürlich überall dort, wo die Stegomyia heimisch ist, zu größeren Epidemieen kommen, wenn die Mücken Gelegenheit haben, sich an eingeschleppten Gelbfieberfällen zu infizieren. Wir haben also ganz ähnliche Verhältnisse wie bei der Malaria, wo ebenfalls zum Zustandekommen neuer Infektionen außer dem Genus Anopheles der Malariakranke als Infektionsquelle für die Mücken gegeben sein muß. Früher glaubte man, daß das Gelbfieber nur an den Meeresküsten und in den Niederungen gewisser Flüsse heimisch sei. Heute wissen wir, daß auch im Binnenlande größere Epidemieen vorkommen, überall, wo die Stegomyia fasciata heimisch ist und wo genügend hohe Temperaturen zur Entwicklung der Keime gegeben sind. Selbstverständlich muß auch der spezifische Gelbfieberkeim, sei es im kranken Menschen, sei es in der infizierten Mücke, vorhanden sein, wenn sich die Krankheit ausbreiten soll. Mit dem zunehmenden Verkehr ist auch das Gelbfieber von seinen ursprünglichen Heimatsländern aus weiter vorgedrungen, entweder dadurch, daß infizierte Stegomyiae mit dem Verkehr transportiert wurden oder dadurch, daß Gelbfieberkranke in Länder kamen, in denen die Mücken bereits vorhanden waren, aber bisher keine Gelegenheit hatten, den Krankheitskeim aufzunehmen und durch den Stich weiter zu verbreiten. Daß es auch in notorischen Gelbfieberländern Städte oder Gegenden gibt, die „immun“ sind, findet dadurch seine Erklärung, daß an diesen Stellen den Moskitos keine günstigen Lebensbedingungen geboten sind und daß sie, wenn sie eingeschleppt werden, zugrunde gehen.

Eigenschaften des Erregers.

Der Erreger des Gelbfiebers ist, wie bereits erwähnt, noch unbekannt, und wir wissen über seine biologischen Eigenschaften erst wenig. Man hat selbstverständlich das Blut der Kranken und ebenso den Körper und besonders die Speicheldrüsen infizierter Stegomyiae eifrigst nach Gebilden durchsucht, die als Entwicklungsformen der Parasiten angesehen werden könnten, aber zu einwandfreien Ergebnissen haben diese Untersuchungen bisher nicht geführt. Die Erreger gehören vielleicht zur Klasse der kleinsten Mikroorganismen, welche durch unsere jetzigen optischen Hilfsmittel nicht erkannt werden können. Die französische Gelbfieberkommission, die mehrere Jahre lang in Rio de Janeiro Untersuchungen über die Ätiologie der Krankheit ausführte, konnte nämlich feststellen, daß das Blut von Gelbfieberkranken auch dann noch imstande war, die Krankheit zu übertragen, wenn es durch Berkefeldfilter geschickt war und nunmehr in geringen Mengen gesunden Menschen eingespritzt wurde. Ganz beweisend für eine sehr geringe Größe der unbekannten Gelbfiebererreger sind diese Befunde allerdings nicht, seitdem festgestellt ist, daß Filtrate der Kulturen von großen Trypanosomen,

die als solche die Poren des Filters nicht passieren können, bei empfänglichen Versuchstieren Trypanosomeninfektionen bedingen. Über die Resistenz der Erreger im Blute der Kranken resp. im abgeschiedenen Blutserum, in welches dieselben übergehen, verdanken wir ebenfalls französischen Forschern nähere Aufschlüsse. Wenn Gelbfieberserum 5 Minuten lang auf 55° C erhitzt wird, so büßt es seine Virulenz ein, ebenso wird es avirulent, wenn es 48 Stunden lang in freier Luft konserviert wird. Wird dagegen defibriniertes Blut von Kranken unter Luftabschluß aufbewahrt, so vermag es noch nach 5 Tagen das Virus in infektionsfähigem Zustande zu übertragen. Blut bzw. Blutserum, in welchem die Krankheitserreger entweder durch Erhitzung oder durch längere Konservierung vernichtet sind, soll ebenso wie das Blut von Rekonvaleszenten spezifische Schutzstoffe enthalten, die sich möglicherweise in praktischer Weise verwerten ließen.

Immunität. Über Gelbfieber-Immunität ist nicht viel zu sagen. Eine natürliche Immunität gegen die Krankheit kommt bestimmten Rassen oder einzelnen Individuen anscheinend nicht zu. Wenn vielfach die weiße Rasse empfänglicher genannt wird als die dunkle, so beruht dies wahrscheinlich darauf, daß die Eingeborenen der Gelbfieberländer durch Überstehen der Krankheit in frühester Jugend, ähnlich, wie wir es bei der Malaria finden, immun geworden sind.

Das Überstehen der Krankheit hinterläßt in der Regel eine fast absolute Immunität. *Ferrari* fand unter 100 Gelbfieberkranken nur 4, bei denen ein Rezidiv angenommen werden konnte, ein zweimaliges Befallenwerden gehört also zu den größten Seltenheiten. Auffallend ist ferner, daß Menschen, die sich lange Zeit in Gelbfiebergegenden aufhalten, verhältnismäßig viel seltener erkranken, als frisch zugereiste Personen. Von den im Jahre 1892 in Rio de Janeiro an Gelbfieber gestorbenen 4312 Kranken waren weniger als 1 Jahr in der Stadt ansässig 2226, 1—2 Jahre 731, 2—3 Jahre 298, 3—4 Jahre 126, 4—5 Jahre 60, mehr als 5 Jahre 69, während sich bei 802 die Aufenthaltszeit nicht feststellen ließ. Man hat diese auffallende Tatsache als eine „Immunität durch Akklimatisation“ bezeichnet und dieselbe sich dadurch zu erklären gesucht, daß in diesen Fällen eine häufige Zuführung geringer Mengen des Infektionsstoffes die relative Unempfänglichkeit bedinge, oder aber, daß das Virus durch Stiche der Mücken in Modifikationen eingeimpft ward, die keine ausgesprochene Erkrankung hervorrufen, dennoch aber immunisierend wirken. Diese Art der Immunität scheint durch längeren Aufenthalt außerhalb der Gelbfiebergegenden bald wieder verloren zu gehen, denn man hat wiederholt beobachtet, daß Leute, die jahrelang von der Krankheit verschont blieben, nach Rückkehr von einer Europareise bald an Gelbfieber erkrankten und starben.

Bekämpfung. Die Maßnahmen, welche eine Bekämpfung des Gelbfiebers bezwecken, decken sich im großen und ganzen mit denen, welche sich bei der Bekämpfung der Malaria als wirksam erwiesen haben. Wir besitzen allerdings kein dem Chinin entsprechendes Arzneimittel, durch welches es gelingt, die Gelbfiebererreger im kranken Menschen zu vernichten und dieselben somit als Infektionsquellen für die Mücken unschädlich zu machen. Deshalb muß die Ausschaltung jedes Gelbfieberkranken als Infektionsquelle durchgeführt werden. Jeder Gelbfieberfall und jede verdächtige Erkrankung ist zur Anzeige zu bringen und strengstens

durch Moskitonetze bzw. durch Überführung in mückensichere Räume zu isolieren. In endemisch durchseuchten Ländern werden besondere Gelbfieberhospitäler errichtet, in denen diese Maßnahmen sich leicht durchführen lassen. Gleichzeitig muß die Vernichtung der Stegomyia nach Möglichkeit angestrebt werden. Wie wir bereits früher bei der Besprechung der Malariabekämpfung gesehen haben, ist diese Aufgabe eine eminent schwierige, aber es läßt sich, wie namentlich die Erfolge der Amerikaner in Havanna gezeigt haben, bei zielbewußtem Vorgehen in dieser Beziehung doch viel erreichen, wenn man besonders auf die Ausrottung der infizierten Stegomyae bedacht ist. Der Kampf gegen die Mücken hat in der Vernichtung der Brutplätze zu bestehen und wird namentlich in den Gegenden in Angriff zu nehmen sein, wo sich neue Erkrankungsfälle zeigen, wo man also das Vorhandensein infizierter Moskitos annehmen kann. Abbrennen von Insektenpulver oder Erzeugung von schwefligen Dämpfen wird die im Innern der Wohnungen sich versteckt haltenden Stegomyiae vernichten.

Die früher für notwendig erachteten umfangreichen Desinfektionen der Reiseeffekten und überhaupt aller Gebrauchsgegenstände, welche mit Gelbfieberkranken in Berührung gewesen waren, sind völlig nutzlos. In Ländern, in denen die klimatischen Verhältnisse (mittlere Temperatur in der Nacht unter 22° C) ein Fortkommen der Stegomyia unmöglich machen, sind vor dem Ausbruch einer größeren Gelbfieberepidemie überhaupt geschützt, hier könnten höchstens in warmen Räumen des Schiffes mittransportierte Mücken sich an einem eingeschleppten Krankheitsfall infizieren und so zu Neuerkrankungen Veranlassung geben. Wichtig kann es also sein, die Schiffe und Ladegüter von etwaigen infizierten Stegomyien zu befreien. Dazu wird eine Ausräucherung mittelst des Claytonapparates die besten Dienste leisten.

Die prophylaktischen Maßnahmen, welche der Einzelne in Gelbfiebergegenden gegen die Infektion zu ergreifen hat, ergeben sich aus den obigen Darlegungen von selbst. Sie haben in der Meidung solcher Häuser, in denen frische Erkrankungen vorkamen, und in einer strengen Anwendung sicherer Moskitonetze während der Dunkelheit zu bestehen.

---

53. VORLESUNG.

Bedeutung der Schimmelpilze und Sproßpilze.

A. Erkrankungen durch Schimmelpilze.

Vorkommen der Schimmelpilze.

Die Schimmel- oder Fadenpilze sind in der Natur außerordentlich weit verbreitet und kommen saprophytisch auf totem organischen Material vielfach vor. Sie sind außerordentlich anspruchslos, denn sie wachsen auch bei Gegenwart von sehr wenig Nährmaterial und bei minimalem Wassergehalt. Sie gedeihen am besten bei leicht saurer Reaktion des Nährbodens. Einige Schimmelpilze kommen parasitisch bei Pflanzen und Tieren vor und verursachen krankhafte Veränderungen, so der Brandpilz, der Mutterkornpilz, der Rostpilz des Getreides, die Muskardine der Seidenraupen. In der menschlichen Pathologie spielen sie hauptsächlich als Erreger von Hautkrankheiten eine Rolle, und zwar als Erreger des Favus, des Herpes tonsurans, der Pityriasis versicolor und des Soor. Auch bei gewissen Lungenerkrankungen ist eine Fadenpilzart, der Aspergillus fumigatus, als ursächliches Moment nachgewiesen worden.

Allgemeine morphologische Charaktere.

Die Schimmelpilze sind große Zellen von 2 bis 10 μ im Querdurchmesser, die zu langen Fäden auswachsen. Sie haben wie alle Pflanzenzellen eine deutliche doppelt konturierte Membran, innerhalb deren das Protoplasma liegt. Die Frage des Kernes ist insofern noch umstritten, als es nur bei wenigen Arten gelungen ist, einen ähnlich differenzierten Kern nachzuweisen, wie wir ihn bei den Zellen der übrigen Pflanzen und der Protozoen finden. Durch einseitiges Längenwachstum der Zellen kommt es zur Faden- oder Hyphenbildung. Es entsteht ein weit verzweigtes Fadengewirr, innerhalb dessen man einzelne, durch Querwände geteilte Glieder unterscheiden kann. Die Fäden differenzieren sich nach ihrer Funktion in die der Ernährung dienenden und die zur Fortpflanzung bestimmten Hyphen. Man bezeichnet die ersteren als Mycelien oder Mutterboden, während die letzteren Fruchthyphen genannt werden. An den Fruchthyphen befinden sich die der Arterhaltung dienenden Sporen, welche mit einer sehr derben Membran versehen und daher sehr gut gegen äußere Einflüsse, namentlich Austrocknung, geschützt sind. Werden Sporen auf geeignetes Nährmedium gebracht, so wachsen sie zu länglichen Zellen aus, durch deren Vermehrung wiederum verästelte Pilzfäden mit neuen Mycelien entstehen.

Arten der Fruktifikation. Die Art der Sporenbildung ist bei den einzelnen Arten sehr verschieden. Man unterscheidet nach *Brefeld* die höheren oder eigentlichen Schimmelpilze von den niederen oder algenähnlichen. Die meisten Arten der algenähnlichen Schimmelpilze haben geschlechtliche Fruktifikation, denn es kommt bei ihnen zur Bildung von Oosporen oder Zygosporen. Die in ihrem Bau höher organisierten Schimmelpilze pflanzen sich dagegen ungeschlechtlich durch Sporenbildung fort. Die einfachste Art der letzteren ist die Sporangienbildung. Es kommt zu einer Verdickung der Endzelle eines Fruchtfadens und, sobald diese an einem bestimmten Punkte angelangt ist, durch Teilung zu einer Abgrenzung einzelner kleinerer Kugeln im Protoplasma, welche nun Sporen genannt werden. Die sporenhaltige Zelle nennt man Ascus oder Sporangium. Bei anderen Arten bilden sich an den Endgliedern der einzelnen Fruchtfäden sogenannte Konidien, d. h. durch Abschnürung, verbunden mit Querteilung, setzen sich die Sporen an den Endgliedern an. Sehr ähnlich der Konidienbildung ist die Entstehung der sog. Oidien, wobei die Fruchtfäden zerfallen und so die Sporen liefern. Von Chlamydosporen spricht man, wenn sich Verdickungen in den Mycelfäden bilden, die als spindelförmige Gebilde unter Zugrundegehen der Verbindungsstücke der Hyphen frei werden.

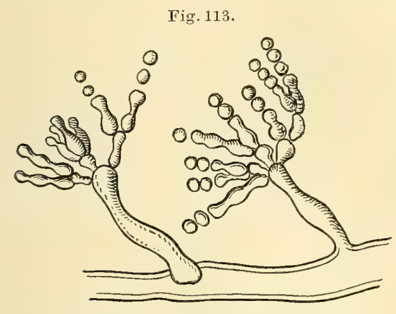
Künstliche Züchtung. Die Kultur der Schimmelpilze gelingt fast nur bei Gegenwart von freiem Sauerstoff. Die Wachstumstemperatur liegt zwischen 0 und 37° C. Auch auf Medien mit saurer Reaktion und auf einem wasserarmen Nährboden kann ein üppiges Wachstum erfolgen. Die pathogenen Schimmelpilze gehören zu den Aspergillus-, Mukor- und Oidiumarten. Die Aspergillusarten unterscheiden sich in Kulturen von den Mukorarten dadurch, daß die Sporen durch Bildung von Konidien hervorgebracht werden, während die Mukorarten Sporangien bilden. Häufig befinden sich diese Konidien an kurzen Stielen, sog. Sterigmen. Die Endzelle der Hyphen, an welcher die Sterigmen sich ansetzen, pflegt dabei stark verdickt zu sein. Bei den Oidiumarten fehlen sowohl Sterigmen wie verdickte Endzellen. Die Sporen werden durch Zerfall der Fäden frei.

Mikroskopische Untersuchung. Will man Schimmelpilze mikroskopisch untersuchen, so empfiehlt es sich, sie in ungefärbtem Zustande zu betrachten. Man überträgt kleine Mengen des pilzhaltigen Materials in Wasser, dem zur Hälfte Glycerin zugesetzt werden muß, weil sich die Schimmelpilze schlecht in reinem Wasser verteilen. Sehr geeignet ist der hängende Tropfen, um die Struktur der Schimmelpilze näher zu untersuchen. Zunächst orientiert man sich mit Hilfe der schwachen Vergrößerung des Mikroskops über die Anordnung des Mycels, der Fruchthyphen und der Sporen. Die feineren Einzelheiten werden mit Hilfe des Trockensystems studiert. Die Färbung von Deckglaspräparaten kann mit den gewöhnlichen Anilinfarblösungen oder mittelst der *Weigert*schen Fibrinfärbungsmethode geschehen. Diese letztere eignet sich namentlich zur Darstellung von Schimmelpilzen in Schnitten.

Varietäten der einzelnen Species. Die bei Favus, Herpes tonsurans und Pityriasis versicolor gefundenen Schimmelpilze, Achorion Schönleinii, Trychophyton tonsurans und Mikrosporon furfur weisen verhältnismäßig geringe Unterschiede auf. Zudem kommt es, worauf schon seit längerer Zeit namentlich *Plaut* aufmerksam gemacht hat, zur Bildung von zahlreichen Varietäten bei

diesen Pilzen. Da dieselben wenig charakteristische Merkmale bieten, so ist eine so präzise Trennung und Beschreibung der einzelnen Arten, wie wir sie für pathogene Bakterien und pathogene Protozoen in den vorstehenden Kapiteln dieses Buches gegeben haben, bei diesen Pilzen nicht möglich. Wir müssen uns deshalb auf die Besprechung der wichtigsten Punkte beschränken und auf Spezialwerke verweisen, falls sich jemand über alle, auch die wenig konstanten Eigenschaften der einzelnen Pilze näher orientieren oder die einzelnen Arten genauer bestimmen will.

Fig. 113.



Konidienbildung mit Sterigmen nach *Plaut.*

Favus.

Der Favus ist eine Hautkrankheit, welche vorwiegend die behaarten Stellen des Körpers, namentlich die Kopfhaut, befällt, sich gelegentlich aber auch über den ganzen Körper verbreitet. Auch an den Nägeln wird Favus beobachtet. Er kommt beim Menschen und bei Tieren, unter

Fig. 114.



Favus. Scutulum, in feuchter Kammer gehalten. Nach *Plaut.*

letzteren namentlich bei Maus, Katze und Hund vor. Die Krankheit ist ansteckend und wird durch Berührung von Mensch zu Mensch, aber auch, woran wohl kaum zu zweifeln ist, vom Tier auf den Menschen übertragen.

Als Erreger des Favus wurde 1839 von *Schönlein* der nach ihm genannte Schimmelpilz Achorion Schönleinii entdeckt.

Die schwefelgelben, grauen oder weißen Schuppen und Borken gruppieren sich meist um ein Haar. Entfernt man dasselbe, so hängt an ihm eine kleine Hautschuppe, welche wegen ihrer Gestalt Scutulum oder Schüsselchen genannt wird. Das Scutulum enthält eine Reinkultur des Favuspilzes, der auch die Haare ganz durchwachsen kann. Das Mycel liegt am Rande der Schuppen, während die Sporen sich in der Mitte ansammeln. Wenn man ein solches Hautschüppchen untersuchen will, so bringt man es am besten in Natronlauge, weil in dieser die Pilzelemente von den gequollenen Zellen besser differenziert werden können.

Der Pilz läßt sich verhältnismäßig leicht züchten. Er wächst auch bei niederer Temperatur auf Gelatine und verflüssigt dieselbe. Auf Agar bilden sich weiße Kolonieen mit Mycel und Sporen. Recht charakteristische Bilder erhält man, wenn man ein Schüppchen an einem Deckglas haftend, in eine kleine feuchte Kammer (hohl geschliffenen Objektträger) bringt. Von dem Schüppchen wachsen nach allen Seiten die Fruchthyphen aus, von zahlreichen Sporen umgeben (Fig. 114).

Es gibt verschiedene Varietäten der Favuspilzes, deren Charakteristika nach *Plaut* keine konstanten sind, da sie sich durch Züchtungsverfahren und Übertragung auf verschiedene Tierarten abändern lassen. Es ist deshalb nicht erlaubt, von verschiedenen Favusarten zu sprechen.

Herpes tonsurans (Trichophytie).

Die Trichophytie ist eine Fadenpilz-Krankheit, die sich hauptsächlich am Kopf- und Barthaar entwickelt. Sie wird auch als Sycosis parasitaria oder Herpes tonsurans disseminatus bezeichnet. Die Erkrankung geht von den Haarwurzeln aus. Charakteristisch für sie ist die Bildung von entzündlichen, juckenden Knoten um die einzelnen Haare. Es kommt zur Schuppenbildung der Haut in der Umgebung der Knoten und zu sekundärer Vereiterung der entzündeten Teile. Die Trichophytie ist ansteckend und wird namentlich durch Handtücher in der Schule und durch die Hände der Barbiere in den Friseurstuben übertragen.

Als die Ursache der Krankheit haben wir den 1845 von *Gruby* und *Malmsten* entdeckten Pilz, welcher den Namen Trichophyton tonsurans erhalten hat, zu betrachten. Nach *Plaut* gibt es zwei Varietäten des Pilzes, die großsporige und die kleinsporige. Man findet die Sporen vor allen Dingen in den Haarscheiden, während die Mycelien das ganze Haar durchwachsen, das infolgedessen verdickt ist und allmählich zugrunde geht. Die Pilze lassen sich auf Agar und in Gelatine, die verflüssigt wird, züchten. Die morphologischen Unterschiede des Trichophyton und des Achorion Schönleinii sind nur gering.

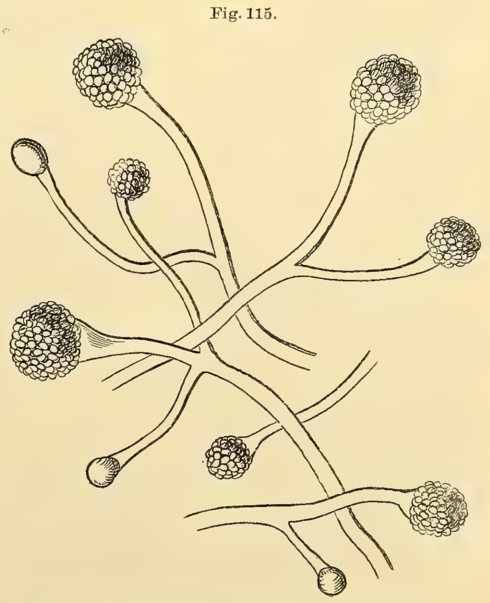
Zur Verhütung der Weiterverbreitung der Krankheit ist vor allen Dingen die Behandlung der Erkrankten und die Absonderung der mit chronischen Formen des Leidens behafteten Schulkinder notwendig. Weiterhin sind Reinlichkeit, namentlich beim Rasier- und Haarschneidegewerbe, Anwendung von Desinfektionsflüssigkeit zur Reinigung der Instrumente in Friseurstuben prophylaktisch von großer Bedeutung.

Zwei Hautkrankheiten, die häufig als besondere Krankheitsformen aufgeführt werden, werden ebenfalls durch den Trichophytiepilz verursacht, nämlich das Eczema marginatum und Tinea imbricata. Die letztere ist eine an der Südsee verbreitete Krankheit, über die *Manson* und *Koch* berichtet haben. Nach diesen Autoren ist sie in manchen Ortschaften z. B. von Neu-Guinea so verbreitet, daß kaum ein Einwohner frei von ihr ist. Sie hat große Ähnlichkeit mit dem Eczema marginatum. An der Haut vorwiegend des Rumpfes bilden sich konzentrische Schuppen, die sich dachziegelförmig decken. Das tief liegende Gewebe geht sekundär in Entzündung über. Die behaarte Kopfhaut wird von Eczema marginatum und Tinea imbricata nur sehr selten befallen. Differentialdiagnostisch kommen für diese Krankheitsformen Favus, gewöhnliche Ekzeme, Furunkulosis und Lues in Betracht. Durch den Nachweis der Pilze kann die Diagnose mit Leichtigkeit gesichert werden.

Pityriasis versicolor.

Diese Krankheit ist keine Dermatomykose in dem Sinne des Favus und Herpes tonsurans, denn die Filze wachsen nicht wie bei den genannten Krankheiten in dem eigentlichen Gewebe der Haut und in den Haaren selbst, sondern auf der Oberfläche der äußersten Epidermisschichten. *Plaut* hat sie deshalb im Gegensatz zu den erstgenannten Krankheiten, die er als Dermatomykosen bezeichnet, eine Saprophytia der Haut genannt.

Fig. 115.



Mucor ramosus. Sporangienbildung nach *Plaut*.

Bei Pityriasis bilden sich rotbraune, wenig über die Haut erhabene schuppende Flecke, die nach einiger Zeit konfluieren. Sitz der Erkrankung ist hauptsächlich die Haut der Brust, des Bauches, der Gelenkbeugen und der Achselhöhle. Durch mechanisches Reiben lassen sich die Schuppen außerordentlich leicht entfernen. Die Krankheit ist sehr wenig ansteckend. Dies hat seinen Grund vor allem wohl darin, daß eine ganz bestimmte

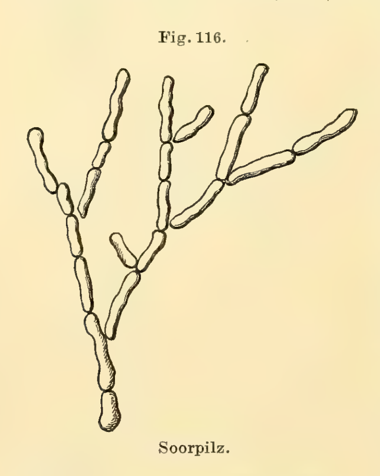
Disposition für das Zustandekommen dieser Saprophytie notwendig ist. Eine Pityriasis findet sich fast nur bei Personen, die stark schwitzen, so z. B. bei Phthisikern und Diabetikern.

Der Erreger der Krankheit wurde 1846 durch *Eichstedt* entdeckt und von *Robin* Mikrosporon furfur genannt. Er ist dem Favus morphologisch und kulturell sehr nahestehend. Charakteristisch für ihn sind die kolbigen Anschwellungen der zahlreichen Verzweigungen des Mycels. Die Pilze sind sehr reichlich in den Pityriasisschuppen vorhanden, so daß durch ihren Nachweis die Differentialdiagnose zwischen Sklerasma, Erythrasma, Syphiliden und ähnlichen Hauterkrankungen leicht erbracht werden kann.

Soor.

Der Soor ist in erster Linie eine lokale Erkrankung der Schleimhaut des Mundes. Er wird namentlich bei kranken und schwächlichen Kindern beobachtet, wenn schwerere Ernährungsstörungen vorliegen, so z. B. beim Diabetes, bei schweren Typhuserkrankungen usw. Es entstehen kleine Plaques, die sich ausbreiten und dann leicht ablösbare Membranen bilden. Der weiße Soorbelag hat ein samtartiges Aussehen und unterscheidet sich dadurch ohne weiteres von den Belägen, welche bei Diphtherie und Skorbut der Wangen- und Rachenschleimhaut beobachtet werden. Der Verlauf ist meist ein gutartiger, da es nicht zur Allgemeinerkrankung, zu einer Soormykose, kommt. Bei atrophischen Säuglingen und Mangel an geeigneter Pflege und Behandlung kommt es bei Kindern aber nicht selten, worauf namentlich *Stooß* hingewiesen hat, zu einem Fortschreiten des Prozesses von der Mundhöhle aus auf die Schleimhaut des Larynx und Oesophagus und zu einer Allgemeininfektion, durch welche der Tod der Kinder herbeigeführt werden kann.

Fig. 116.



Soorpilz.

Der Soorpilz, Oidium albicans, wurde im Jahre 1839 von *Langenbeck* entdeckt und 1841 von *Berg* näher studiert. Züchtungsversuche gelangen zuerst *Grawitz* im Jahre 1871.

Die Stellung des Soorpilzes im System der Mikroorganismen ist bis jetzt noch keineswegs ganz geklärt. Einige Autoren wollen ihn den Schimmelpilzen zurechnen, weil er ein Mycel bildet, andere den Sproßpilzen, weil er unter Umständen längliche Zellen mit Sproßung hervorbringt. Diese zum Entwicklungsgang des Soorpilzes gehörenden Sproßzellen haben auch die sonstigen Eigenschaften der Hefezellen, nämlich zuckerhaltige Lösungen in alkoholische Gärungen zu versetzen.

Es werden auch beim Soorpilz zwei Varietäten unterschieden, die großsporige, Gelatine verflüssigende und die kleinsporige, nicht verflüssigende. Die Mycelfäden des Soorpilzes sind deutlich doppelt konturiert und erzeugen Sporen durch Oidienbildung. Die mit Sprossen ausgestatteten Zellen des Soorpilzes sind 5 bis 6 μ lang. Bei Tieren läßt sich

eine eigentliche Soorerkrankung nicht hervorrufen, wohl aber kann man Kaninchen durch intravenöse Injektion von Soorpilzen unter dem Bilde der allgemeinen Soormykose töten.

Aspergillus-Mykose.

Bei einigen Vögeln, aber auch beim Menschen kommen gelegentlich Erkrankungen der Lunge und Bronchien vor, welche durch die Ansiedlung einer Aspergillusart, nämlich des Aspergillus fumigatus, verursacht werden. Dieser Pilz bildet in künstlichen Kulturen ein Mycel, das sich nach einigen Tagen grünlichschwarz verfärbt. Die Sporen werden durch Oidienbildung an Fruchtträgern erzeugt, deren Endglieder kugelförmig verdickt sind und sitzen an kurzen Stielen (Sterigmen). Der Aspergillus fumigatus gehört zu einer großen Gruppe von Schimmelpilzen, die in feuchten Wohnungen, in Kellern und in Vorratskammern sehr häufig an den Wänden und auf Nahrungsmitteln zu finden sind. Sie unterscheiden sich untereinander durch das in Kulturen entstehende Pigment und werden als Aspergillus niger, flavescens etc. beschrieben.

B. Bedeutung der Sproßpilze.

Die Sproßpilze oder Hefepilze (Blastomyceten) sind dadurch charakterisiert, daß sich die Vermehrung vorwiegend durch Sprossenbildung vollzieht. Sobald die Sprosse eine bestimmte Größe erreicht hat, löst sich die so entstandene Tochterzelle von der Mutterzelle ab. Die einzelnen Zellen sind oval oder kugelig und haben eine doppelt konturierte Membran. Sie bleiben vielfach nach der Sprossung aneinander haften und bilden große Verbände.

Die Sproßpilze spielen in der Natur und in den Gewerben eine große Rolle als Erreger der Gärungsprozesse, welche durch spezifische Blastomyceten hervorgerufen werden. Die Trennung der einzelnen Arten und Varietäten ist aber eine außerordentlich schwierige. Rein morphologische Unterschiede sind entweder gar nicht vorhanden oder so geringfügig, daß auf sie allein hin eine Einteilung nicht durchzuführen ist. Die Prüfung der biologischen Eigenschaften ermöglicht hier eine Trennung; die Temperaturen, bei denen die Gärung erfolgt, und die dabei auftretenden Produkte dienen der Differenzierung, ferner die Art der Bildung von endogenen Sporen und der Kahmhaut. Die Züchtungstemperatur der meisten Hefepilze liegt zwischen 20 und 30° C. Sie entwickeln sich am besten auf neutralen oder leicht sauren Nährböden, vor allem, wenn denselben Zucker oder Bierwürze zugesetzt ist. Bei der Gärung zerlegen sie den Traubenzucker in Kohlensäure und Alkohol. In flüssigen Nährmedien erzeugen die meisten Arten auf der Oberfläche eine Kahmhaut. Man unterscheidet obergärige und untergärige Hefepilze. Die durch obergärige Pilze hervorgerufene Gärung kommt am besten bei höherer Temperatur zustande. Es werden dabei die Verbände der sich außerordentlich rasch vermehrenden Hefepilze an die Oberfläche der vergärenden Flüssigkeit gerissen, während die untergärigen bei niederer Temperatur sich vermehren und sich am Boden der Flüssigkeit ansammeln. Die Gärung findet in Gegenwart von sehr wenig Sauerstoff statt. Auf künstlichem Nährboden erzeugen die Hefepilze im Innern der Zellen resistente Sporen (Asco-Sporen). Manche Hefe-

pilze wachsen nur bei Zutritt von Sauerstoff, andere Arten auch unter anaëroben Verhältnissen.

Buchner zeigte, daß im Innern der Hefezellen das wirksame Prinzip enthalten ist und durch Pressung unter hohem Druck aus den Zellen entfernt werden kann. Dieser zellfreie Preßsaft (Zymase) ruft ebenso Gärung hervor, wie die lebenden und sich vermehrenden Hefezellen.

Als Krankheitserreger spielen die Hefepilze in der menschlichen und tierischen Pathologie keine Rolle. Es sind zwar einige Hefearten gefunden worden, die nach intravenöser Injektion bei Kaninchen eine zum Tode führende Erkrankung hervorrufen, aber ihre Bedeutung als Erreger von Infektionskrankheiten ist damit keineswegs sichergestellt. Die Annahme, daß gewisse Geschwulstformen (Sarkome) durch Ansiedlung von Hefezellen hervorgerufen werden sollten, bedarf noch weiterer Studien und wissenschaftlicher Begründung. An dem Vorkommen von Hefezellen in Geschwülsten bestimmter Art soll keineswegs gezweifelt werden, aber es ist noch die Konstanz des Vorkommens und die ätiologische Bedeutung der Sproßpilze zu beweisen.

Anhang.

I. Die wichtigsten Verfahren der Züchtung von Bakterien.

Die Nährmedien, auf welchen man Bakterien züchtet, sind entweder flüssiger oder aber fester Natur. Zur Isolierung bestimmter Mikroorganismen aus Bakteriengemischen kommen vorwiegend die festen Nährböden (Gelatine, Agar, Blutserum) in Betracht, weil es hier durch bestimmte Verdünnungsmaßnahmen gelingt, die einzelnen Keime räumlich so weit voneinander zu trennen, daß sie zu isolierten, nur eine Art enthaltenden Kolonieen auswachsen. *Feste und flüssige Nährböden.*

Die zur Bakterienzüchtung zu verwendenden Substrate müssen keimfrei sein. Sie werden im *Koch*schen Dampftopf durch strömenden Wasserdampf 1 oder mehrere Stunden lang sterilisiert oder aber in einem Autoklaven dem unter Druck stehenden Dampf ausgesetzt. Nährsubstrate, welche längeres Kochen nicht vertragen, z. B. Serumnährböden, sterilisiert man in der Weise, daß man sie an 3 aufeinanderfolgenden Tage je 15 Minuten der Wirkung des strömenden Dampfes aussetzt und in der Zwischenzeit bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Der Zweck dieses Verfahrens besteht darin, daß etwa in ihnen enthaltene Bakteriensporen, welche durch einmalige kürzere Erhitzung nicht vernichtet werden, nunmehr auskeimen sollen und dann als weniger resistente vegetative Formen durch die spätere Erhitzung abgetötet werden sollen („fraktionierte" oder „diskontinuierliche" Sterilisation). *Sterilisierung.*

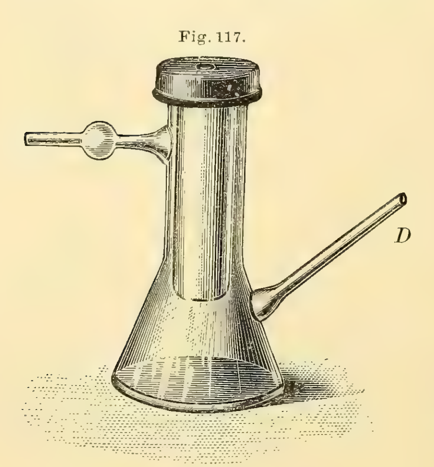
Auch die Gefäße, in welchen die fertigen Nährsubstrate aufbewahrt werden sollen, müssen vor ihrer Verwendung sterilisiert werden. Da es sich hier um Glasgefäße (Reagensgläser, Petrischalen, *Erlenmeyer*sche Kölbchen usw.) handelt, so wird zweckmäßig die trockene Hitze angewendet. In einem Heißluftschrank werden die Glasgefäße, mit Wattestopfen versehen, $^1/_2$ Stunde lang einer Temperatur von 160° C ausgesetzt.

Für solche flüssige Nährmedien, welche überhaupt nicht erhitzt werden dürfen, kommt die Filtration durch keimdichte Kerzen aus Infusorienerde, Kaolin oder Porzellan in Betracht. Die gebräuchlichsten Filter dieser Art sind das Reichelfilter (Fig. 117), bei welchem die in das Innere der Kerze gegossene Flüssigkeit durch eine Saugvorrichtung in das die Kerze umgebende, vorher sterilisierte Glasgefäß filtriert wird, und das Pukallfilter (Fig. 118), bei welchen die zu *Bakterienfilter.*

filtrierende Lösung die Filterwand von außen nach innen passiert und alsdann in eine sterile Flasche hinübergesaugt wird.

Reaktion der Nährböden. Da die einzelnen Arten der Mikroorganismen zu ihrer Entwicklung verschiedene Alkaleszenzgrade der Nährmedien erfordern, so ist bei der Bereitung der letzteren der Herstellung der jeweil gewünschten Reaktion besondere Sorgfalt zuzuwenden. Man stellt sich zunächst den Lackmusneutralpunkt her, d. h. man fügt unter ständigem Umschütteln vorsichtig tropfenweise soviel 10%iger Sodalösung (mit wasserfreier Soda hergestellt!) hinzu, daß blaues Lackmuspapier nicht mehr gerötet wird und das neuerdings von der Firma *Merck*-Darmstadt in den Handel gebrachte Lackmus-Neutralpapier in seiner Farbe nicht verändert wird. Vom Lackmus-Neutralpunkt aus stellt man dann durch Zufügen entsprechender Mengen weiterer Sodalösung beziehungsweise von Normal-Salzsäurelösung den gewünschten

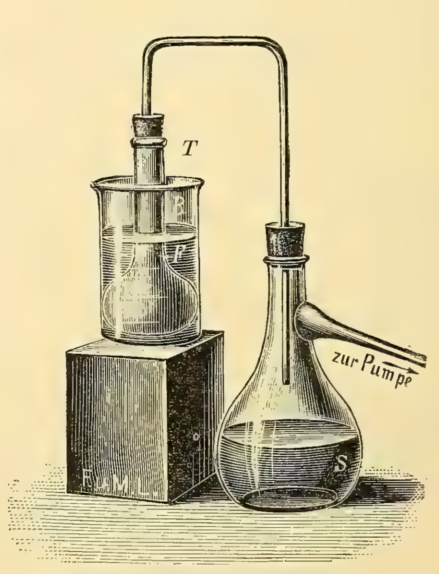
Fig. 117.



Filter nach *Reichel*.

Die in der Kerze befindliche keimhaltige Flüssigkeit wird vermittelst der angebrachten Saugpumpe in die sterile Flasche gesaugt. Bei *D* ist zuvor mittelst Gummischlauch und Quetschhahn ein luftdichter Verschluß erzielt.

Fig. 118.



Bakterienfilter nach *Pukall*.

Die bakterienhaltige Flüssigkeit *(F)* wird aus dem Becherglas *B* durch die Tonzelle *T* nach der sterilen Saugflasche *S* gezogen. Die Bakterien bleiben an den Wänden der Tonzelle haften.

Alkaleszenzgrad her, indem man stets die Reaktion mit rotem beziehungsweise blauem Lackmuspapier prüft.

Exakter läßt sich eine bestimmte Reaktion eines Nährsubstrates erzielen, wenn man vom Phenolphthalein-Neutralpunkt ausgeht. Man kocht in einem Kölbchen 5 *ccm* des Nährbodens mit 45 *ccm* Aq. dest. 3 Minuten lang über der Flamme und fügt dann 1 *ccm* einer Lösung von 0·5 *g* Phenolphthalein in 100 *ccm* 55%igen Alkohols hinzu. Wenn die Flüssigkeit rot gefärbt erscheint, reagiert sie alkalisch, wenn sie farblos ist, reagiert sie sauer. Dadurch, daß man aus einer graduierten Bürette tropfenweise unter stetem Umschütteln $^{1}/_{10}$-Normal-Natronlauge bzw. $^{1}/_{10}$-Normal-Salzsäure zufließen läßt, bis der charakteristische Farbenumschlag eintritt, bestimmt man genau diejenige Alkali- bzw. Säuremenge, welche zur Neutralisierung der verwendeten 5 *ccm* des Nährbodens nötig waren,

und kann sich aus dieser die für die Gesamtmenge des Nährbodens erforderlichen Mengen berechnen. Nachher wird abermals eine Probe von 5 *ccm* des neutralisierten Nährbodens entnommen und nochmals in der angegebenen Weise geprüft, um festzustellen, ob eine weitere Korrektion nötig ist. Vom Phenolphthalein-Neutralpunkt aus läßt sich durch Hinzufügen bestimmter Alkali- oder Säuremengen (etwa 1·5%, oder 2·5%) jede gewünschte Reaktion genau einstellen. Phenolphthalein- und Lackmus-Neutralpunkt liegen weit auseinander. Nährböden, welche gegenüber Phenolphthalein eben neutral sind, erweisen sich bei der Prüfung mit Lackmuspapier als stark alkalisch.

Herstellung der gewöhnlichen Nährbouillon. Man übergießt $^1/_2$ *kg* fein gehacktes oder geschabtes fettfreies Rindfleisch in einem Glaskolben mit 1 *l* Wasser und kocht die Mischung $1^1/_2$ Stunden im Dampftopf oder läßt sie 24 Stunden im Eisschrank stehen. Nachher wird die Brühe vom Fleisch durch ein angefeuchtetes Faltenfilter in einen anderen Kolben abfiltriert, wobei die Fleischmassen gut auszudrücken sind. Das auf diese Weise gewonnene Feischwasser bildet die Grundlage der Nährbouillon, des Agars und der Gelatine. *Nährbouillon.*

Zur Bereitung der Nährbouillon werden dem Fleischwasser zugefügt 10 *g* Pepton (die empfehlenswertesten Präparate sind Peptonum siccum Witte [Rostock] und Pepton Chapoteaut [Paris]) und 5 *g* Kochsalz. Es wird abermals im Dampftopf etwa $1^1/_2$ Stunden gekocht und wiederum filtriert. Die Bouillon muß nunmehr völlig klar sein. Alsdann wird die Reaktion geprüft und durch Zusatz entsprechender Mengen von 10%iger Sodalösung die Neutralisierung vorgenommen. Letztere ist erreicht, wenn blaues Lackmuspapier nicht mehr gerötet, rotes Lackmuspapier aber eben schwach blau gefärbt wird. Nach abermaligem Kochen ($^1/_2$ Stunde) und Filtrieren wird die Reaktion nochmals geprüft und nötigenfalls korrigiert. Nun kann die Bouillon in Röhrchen bzw. Kölbchen, die vorher mit Wattebausch versehen und $^1/_2$ Stunde bei 160° im Trockenschrank sterilisiert waren, abgefüllt werden. Es schließt sich hieran die sogenannte fraktionierte Sterilisierung des fertigen Nährbodens, d. h. es wird an 3 aufeinanderfolgenden Tagen nochmals je $^1/_2$ Stunde im Dampfstrom gekocht.

Der Nähragar wird derart hergestellt, daß man zu fertiger Bouillon auf 1 *l* 20—25 *g* zerkleinerten Stangen-Agar-Agar zufügt und das Gemisch 3—5 Stunden im Dampftopf kocht. Alsdann wird durch Zusatz entsprechender Mengen von Sodalösung die gewünschte Reaktion hergestellt (neutral, schwach alkalisch, stark alkalisch). Um eine Klärung des Agars zu bewirken, fügt man zu dem auf 40—50° C abgekühlten Nährboden das Weiße eines Hühnereies oder 15 *g* Eiweißpulver, das vorher in geringen Mengen warmen Wassers angerührt war, schüttelt gut durch, kocht $^1/_2$ Stunde im Dampftopf und filtriert. Die Filtration geschieht, da der Agar leicht erstarrt, am zweckmäßigsten in einem „Heißwassertrichter" oder im Dampftopf; in letzterem Falle ist der Trichter sorgfältig mit Fließpapier zu überdecken, damit kein Kondenswasser in den Agar fließt. Wenn die Reaktion des Nährbodens bei abermaliger Prüfung richtig befunden wird, kann derselbe abgefüllt und ebenso wie die Nährbouillon der fraktionierten Sterilisation unterworfen werden. *Nähragar.*

Die Herstellung der Nährgelatine geschieht in analoger Weise wie diejenige des Agars, nur daß hier an Stelle des Agars zu dem *Gelatine.*

bereits mit Pepton und Kochsalz versetzten, gekochten und filtrierten Fleischwasser 100 bzw. 150 *g* weißer Tafelgelatine zugefügt werden. Die Gelatine löst sich schon in gelinder Wärme, so daß also ein längeres Kochen zwecks Lösung wie beim Agar nicht nötig ist. Auch bei der Gelatine ist meist eine Klärung durch Eiweiß erforderlich. Die in Röhrchen abgefüllte Gelatine wird ebenfalls diskontinuierlich sterilisiert.

Zusätze von Glycerin, Traubenzucker usw. Für die Züchtung mancher Bakterienarten sind die eben in ihrer Zusammensetzung beschriebenen Medien noch keine sehr passenden Nährsubstrate. Es können dann Zusätze von gewissen Chemikalien wachstumsbefördernd wirken. Es kommt hier vor allem ein Zusatz von Glycerin (2—8%) oder von Traubenzucker (1—5%) in Betracht. Diese Substanzen werden dem Nährboden vor der Reaktionseinstellung und vor der endgültigen Sterilisierung zugefügt. Auf Einzelheiten einzugehen, ist hier nicht der Ort.

Peptonwasser. Peptonlösung. Als „Stammlösung" wird folgende Mischung hergestellt: Pepton. sicc. Witte 100·0, Kochsalz 100·0, Kaliumnitrat 1·0, kristall. kohlensaues Natron 2·0, Aq. dest. 1000. Die Mischung wird in der Wärme gelöst, in Kölbchen von 100 *ccm* abgefüllt und sterilisiert. „Peptonwasser" wird aus dieser „Stammlösung" derart hergestellt, daß 1 Teil der letzteren mit 9 Teilen destillierten Wassers gemischt und in Röhrchen von zirka 10 *ccm* oder Kölbchen von zirka 50 oder 100 *ccm* Inhalt wiederum sterilisiert werden.

Kartoffel-Nährböden. Kartoffel-Nährböden. Kartoffeln werden als Bakteriennährsubstrate entweder in Scheibenform in Doppelschalen oder aber in Form halbierter Zylinder in Reagensgläsern verwendet. Sie werden unter dem Wasserleitungsstrahl mit einer Bürste gründlich gewaschen und gespült, von den Augen und schlechten Stellen befreit und durch ½stündiges Einlegen in 1‰iger Sublimatlösung oberflächlich desinfiziert. Alsdann werden sie, nachdem das Sublimat durch Wasserspülung entfernt, mit sterilisiertem Messer in passende, etwa 1 *cm* dicke Scheiben geschnitten, in kleine Doppelschalen gelegt und ¾ Stunden lang im Dampftopf gekocht.

Nach *Globigs* Vorgang sticht man aus der in obiger Weise gesäuberten Kartoffel mit einem weiten Korkbohrer walzenförmige Stücke aus, halbiert diese durch einen Schrägschnitt und bringt die entstehenden Keile mit der Basis nach unten gerichtet in Reagensröhrchen. Alsdann werden die Kartoffelröhrchen im strömenden Dampf sterilisiert. Damit das beim Kochen sich am Boden des Reagensglases ansammelnde Wasser die Oberfläche des Nährbodens nicht bespült, legt man vorher unter die Kartoffelstücke kurze Glasstäbchen oder einen kleinen Wattebausch. Man kann auch Röhrchen verwenden, welche etwa 1 *cm* oberhalb des Bodens eine Einschnürung haben. Die meisten Kartoffelsorten haben eine ausgesprochen saure Reaktion. Es empfiehlt sich daher, wenn man sicher alkalische Kartoffelnährböden gewinnen will, die Kartoffeln vorher in 1%iger Sodalösung 10 Minuten lang zu kochen.

Milch. Milch wird, am zweckmäßigsten in entrahmtem Zustande, in Reagensgläser gefüllt, am ersten Tage 1 Stunde lang und an den beiden folgenden Tagen nochmals je ½ Stunde lang im Dampftopf sterilisiert.

Brot-Nährböden. Brot-Nährböden kommen fast ausschließlich für die Züchtung von Schimmelpilzen in Betracht. Man zerreibt trockenes Brot, füllt es in solchen Mengen in sterilisierte *Erlenmeyer*sche Kölbchen, daß deren Boden bedeckt ist, und verreibt es daselbst mit Wasser zu einem dicken

Brei. Die Kölbchen werden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je $^1/_2$ Stunde lang im Dampftopf oder im Autoklaven sterilisiert.

Eier-Nährböden. Eier werden in verschiedenster Form zu Nährböden verwendet. Sehr einfach ist ein Verfahren, bei dem man Stücke des Eiweißes gekochter Hühnereier in Reagensgläser oder Doppelschalen verbringt und im strömenden Dampf sterilisiert. Um stärkere Austrocknung zu vermeiden, empfiehlt es sich, eine geringe Menge Wasser zuzufügen. — Um durchsichtige Nährböden aus dem Eiweiß von Eiern zu erhalten, legt man Hühner-, Enten- usw. Eier, deren Schale man vorher durch sorgfältiges Abseifen, Abbürsten in Sublimatlösung, darauf in Ammoniumsulfatlösung und schließlich in sterilem Wasser desinfiziert hat, in $10^0/_0$ige Kalilauge ein. Wenn man diesen Eiern nach 4 Tagen das Eiweiß unter aseptischen Kautelen entnimmt und mit dem gleichen Quantum sterilen Wassers versetzt, so erhält man eine Nährlösung, die im strömenden Dampf sterilisiert werden kann, ohne daß sie erstarrt. Bei Erhitzung auf 105^0 bildet sich ein durchscheinendes Koagulum. Werden Eier 14 Tage lang in Kalilauge aufbewahrt, so kann ihr durchscheinendes Eiweiß nach steriler Entfernung der Schale in Stücke geschnitten und ohne weiteres in Doppelschälchen oder Reagensgläsern als Nährboden benutzt werden. Das Eiweiß der Kiebitzeier kann, ohne daß dieselben in Kalilauge eingelegt zu werden brauchen, mit gleichen Teilen Wassers verdünnt und bei 75^0 C diskontinuierlich sterilisiert werden. Es resultiert ein fester, durchsichtiger Nährboden.

Eiweißfreie Nährlösungen. Eiweißfreie Nährlösungen sind mehrfach zur Züchtung von Bakterien empfohlen worden. Die von *Uschinsky* angegebene Lösung enthält auf 1000 *g* Wasser 30—40 *g* Glycerin, 5—7 *g* Chlornatrium, 0·1 *g* Cholcalcium, 0·2—0·4 *g* Magnesiumsulfat, 2·0—2·5 *g* Dikaliumphosphat und 6—7 *g* Ammonium lacticum. — *Fraenkel* stellte folgende Nährlösung zusammen, die durch verdünnte Natronlauge bis zu deutlich alkalischer Reaktion zu bringen ist: Kochsalz 5·0 *g*, Kaliumbiphosphat 2·0 *g*, Ammonium lacticum 6·0 *g*, Asparagin 4 *g*, Wasser 1000 *g*. — *Proskauer & Beck* empfahlen zur Züchtung von Tuberkelbazillen eine eiweißfreie Nährlösung, welche 0·35$^0/_0$ käufliches Ammoniumkarbonat, 0·15$^0/_0$ Monokaliumphosphat, 0·25$^0/_0$ Magnesiumsulfat und 1·5$^0/_0$ Glycerin enthält.

Blutserum. Blutserum. Das zur Bereitung von Blutserum-Nährböden zu verwendende Tierblut wird, wenn möglich unter streng aseptischen Kautelen, durch Punktion der Jugularvene entnommen. Wo dies nicht möglich ist, läßt man beim Schlachten die Gegend der Stichwunde zunächst reinigen und mit Alkohol desinfizieren. Das erste Blut läßt man fortlaufen, weil es meist durch Haare usw. verunreinigt ist. Die späteren Portionen werden in hohen, frisch sterilisierten und mit Deckel versehenen Glaszylindern aufgefangen. Im Eisschrank scheidet sich innerhalb 24 Stunden das Serum vom Blutkuchen klar ab, namentlich dann, wenn man nach etwa 4 Stunden mit einem sterilen Glasstab den Blutkuchen an der Glaswand gelockert hat. Nach völliger Absetzung wird das Serum mit sterilen Pipetten abgehoben und in sterilen Flaschen in flüssigem Zustande, mit 2$^0/_0$ Chloroform versetzt, aufbewahrt oder aber gleich zu festen Nährböden verarbeitet. Gerade auf „nativem Eiweiß“, d. h. solchem tierischen Eiweiß, das weder durch Zusatz von Chemikalien, noch durch starke Erhitzung verändert ist, wachsen einige Mikroben, z. B. die Meningokokken, besonders gut. Wenn man annehmen kann, daß das Serum keimfrei ist, läßt man es erstarren, indem man es in Petrischalen aus-

gegossen oder aber in schräg gelegten Reagensgläsern in einen auf 65—70° C eingestellten Thermostaten oder einen von *Neisser* extra für diesen Zweck angegebenen „Serumerstarrungsapparat“ bringt. Das auf diese Weise behandelte Serum stellt eine bernsteinfarbige, durchsichtige Masse dar. Die Platten bzw. Röhrchen müssen vor ihrer Verwendung für 24 Stunden in den Brutschrank bei 37° kommen, damit man erkennen kann, welche von ihnen steril sind. Nur solche dürfen natürlich benutzt werden. Eine diskontinuierliche Sterilisation des flüssigen Serums wird dadurch vorgenommen, daß man es in mit Gummikappen versehenen Kölbchen an 4 aufeinanderfolgenden Tagen je 5 Stunden bei 58—60° C hält.

Wenn man auf die Durchsichtigkeit des Nährbodens keinen Wert legt, kann man das Serum nach dem Erstarren in strömendem Dampf sterilisieren. Es resultiert dann eine weiße undurchsichtige Masse, welche dem durchsichtigen Serum in bezug auf die Qualität keineswegs nachsteht.

Das Blutserum bietet gerade für die pathogenen Bakterien infolge seiner Zusammensetzung einen ausgezeichneten Nährboden. Es verhalten sich allerdings die Sera der einzelnen Tierarten nicht gleich. Am häufigsten wird Rinder- und Hammelserum verwendet. Wo menschliches Blutserum zu Nährmedien verarbeitet werden soll, wird solches durch Venenpunktion entnommen oder aber nach der Geburt aus dem mütterlichen Ende der Nabelschnur.

Löffler setzt zu 3 Teilen flüssigen Serums 1 Teil leicht alkalischer Bouillon, welche außer 1% Pepton und ½% Kochsalz 1% Traubenzucker enthält. Dieses *Löffler*sche Serum erstarrt bei 90—95° gut und ist in seinem Nährwert für manche Mikroorganismen dem gewöhnlichen Serum noch überlegen.

Außer mit Bouillon kann das Serum auch mit gleichen Teilen Gelatine *(Koch)* versetzt werden. Wichtiger jedoch ist die Bereitung von

Serumagar. Serumagar. Nach *Hueppes* Vorschrift mischt man 1 Teil flüssigen sterilen Serums bei einer Temperatur von 40—50° C mit 1 oder 2 Teilen flüssigen, 2- bis 3%igen Agars und beschickt diesen Nährboden entweder bevor man ihn zu Platten ausgießt oder aber nach dem Erstarren, indem man Oberflächenausstriche anlegt.

Ebenso wie Blutserum können auch die eiweißhaltigen Transsudate des menschlichen oder tierischen Körpers zu Nährsubstraten verarbeitet werden. Am häufigsten wird hier Ascitesflüssigkeit benutzt, die entweder in flüssigem Zustande oder aber viel häufiger mit Agar vermischt verwendet wird.

Ascitesagar. Der Ascitesagar wird derart hergestellt, daß die steril entnommene Ascitesflüssigkeit im Verhältnis 1:3 bei einer Temperatur von 58—60° C mit 3%igem Agar gemischt wird, der zweckmäßig mit Pepton Chapoteaut hergestellt wird. Auch dadurch, daß man auf 50° erhitzte Ascitesflüssigkeit zu gleichen Teilen mit verflüssigtem Glycerinagar vermischt, welcher 3·5% Agar, 2% Glycerin, 5% Pepton und 0·5% Kochsalz enthält, läßt sich ein guter Nährboden gewinnen. Die fertige Mischung soll schwach alkalisch reagieren, man muß daher, je nachdem die Ascitesflüssigkeit stark oder schwach alkalisch war, die Agarlösung vorher leicht ansäuern oder aber neutral hinzufügen. Der Ascitesagar wird entweder in Röhrchen abgefüllt oder zu Platten ausgegossen. Diese Nährböden müssen vor ihrer Verwendung durch Einstellen in einen 37°-Brutschrank für 24 Stunden auf ihre Sterilität geprüft werden.

Auch Ascitesflüssigkeit kann man ebenso wie Blutserum in sterilem Zustande längere Zeit aufheben, wenn man sie mit 2% Chloroform versetzt und vor Licht und Luft geschützt im Eisschranke aufbewahrt.

Blutagar. Blutagar gewinnt man am einfachsten derart, daß man steril entnommenes Blut auf fertigem Agar ausstreicht. Meist wird menschliches Blut benutzt, das man nach sorgfältiger Desinfektion der Fingerbeere bzw. des Ohrläppchens und Entfernung des Desinfiziens mit sterilem Wasser durch Einstich gewinnt und mit steriler Platinöse auf den Nährboden überträgt. Auch Kaninchen- oder Taubenblut kann in analoger Weise verwendet werden. Man gewinnt ersteres aus der Ohrvene, letzteres durch Punktion der Flügelvene, nachdem auch hier die Umgebung der Einstichstelle sorgfältig desinfiziert wurde. *Czaplewski* mischt Taubenblut mit verflüssigtem, auf 50° C abgekühltem Agar unter tüchtigem Umschütteln in solchen Mengen, daß der Nährboden schwach rötlich erscheint, und gießt den letzteren dann sofort zu Platten aus oder läßt ihn in Röhrchen schräg erstarren.

Lackmus-Milchzucker-agar. Lackmus-Milchzuckeragar (nach *v. Drigalski* und *Conradi*). I. Bereitung des Agars: 2 Pfund fettfreies Rind- oder Pferdefleisch werden fein gehackt, mit 2 *l* Wasser übergossen und bis zum nächsten Tage im Eisschrank stehen gelassen. Das Fleischwasser wird alsdann abgeseiht und der Rückstand — am besten mit einer Fleischpresse — abgepreßt. Die ganze Menge der auf diese Weise gewonnenen Flüssigkeit wird gemessen, gekocht und dann filtriert. Dem Filtrat werden zugefügt 1% Pepton. siccum Witte, 1% Nutrose (oder auch 1% Tropon) und 0·5% Kochsalz. Die Mischung wird alsdann gekocht, alkalisiert und filtriert, unter Zusatz von 3% Agar (zerkleinerter Stangenagar) 3 Stunden lang im Dampftopf gekocht, darauf durch Sand (*Rohrbeck*sches Sandfilter) oder Leinwand oder sterilisierte entfettete Baumwolle im Dampftopf filtriert, wiederum alkalisiert und gemessen.

II. Milchzucker-Lackmuslösung: 300 *ccm* Lackmuslösung (von *Kahlbaum*-Berlin fertig zu beziehen!) werden 10 Minuten lang gekocht, erhalten darauf einen Zusatz von 30 *g* Milchzucker und werden abermals 15 Minuten lang gekocht. Bei der Benutzung ist die Flüssigkeit sorgfältig vom Bodensatze abzugießen

III. Mischung: Die heiße Milchzucker-Lackmuslösung (II) wird zu der heißen Agarmasse (I) zugesetzt und die Mischung mit 10%iger Sodalösung bis zur schwach alkalischen Reaktion alkalisiert. Die Alkalisierung muß bei Tage geschehen mit dem in dem Nährboden enthaltenen Lackmus als Indikator. Die Farbenprüfung gelingt leicht in dem schräg geneigten Kolbenhals gegen einen weißen Untergrund oder durch Betrachtung des Schaumes, der beim Schütteln des Kolbens auftritt. Zu dem schwach alkalischen Nährboden werden 6 *ccm* einer sterilen warmen 10%igen Sodalösung und 20 *ccm* einer frischen Lösung von 0·1 *g* „Kristallviolett O, chemisch rein — Höchst" in 100 *ccm* Aq. dest. steril. hinzugefügt.

Der Nährboden wird in Mengen von etwa 200 *ccm* in *Erlenmeyer*sche Kölbchen abgefüllt und kann so wochenlang aufbewahrt werden.

Lackmus-Mannitagar. Lackmus-Mannitagar ist ebenso zusammengesetzt wie der eben erwähnte Lackmus-Milchzuckeragar. Er enthält nur an Stelle des Milchzuckers gleiche Mengen Mannit.

Neutralrotagar. Neutralrotagar (nach *Rotberger*, modifiziert von *Scheffler*). Zu 100 *ccm* flüssigen Agars, der 0·3% Zucker enthält, wird 1 *ccm* einer konzentrierten wässerigen Neutralrotlösung zugefügt. Der Nährboden erscheint dunkelrot und wird entweder zu Stichkulturen oder aber zu Schüttelkulturen verwendet.

Fuchsinagar. Fuchsinagar (nach *Endo*). 2 *l* Leitungswasser werden zusammen mit 20 *g* *Liebigs* Fleischextrakt, 20 *g* Peptonum siccum Witte, 10 *g* Kochsalz und 80 *g* Stangenagar vermischt und 2 Stunden lang im Autoklaven bei 110° gehalten. Nachdem völlige Lösung des Agars erfolgt ist, wird durch Watte filtriert. Zu dem Filtrat kommen alsdann 20 *g* Milchzucker, 10 *ccm* einer 10%igen alkoholischen Fuchsinlösung und 50 *ccm* einer frisch bereiteten 10%igen Natriumsulfitlösung. Nach Einstellung der schwach alkalischen Reaktion wird der Nährboden in Kölbchen abgefüllt und sterilisiert. Er wird nun zu Plattenkulturen verarbeitet und erscheint nach dem Erstarren in diesen in durchfallendem Lichte farblos, in auffallendem Lichte leicht rosa gefärbt.

Neuerdings hat *Gaethgens* den *Endo*schen Fuchsinagar für die praktische Typhusdiagnose derart modifiziert, daß er 0·33% chemisch reines kristallinisches Koffein zufügt. Das Optimum der Alkaleszenz liegt nach den Erfahrungen dieses Autors bei 1·5% Normalnatronlauge unter dem Phenolphthaleinneutralpunkt.

Malachitgrünagar. Malachitgrünagar wurde zuerst von *Löffler* als Nährboden verwendet. *Lentz* und *Tietz* haben ihn dann modifiziert und geben folgende Herstellungsweise an: 3 Pfund fettfreies Rindfleisch werden fein gehackt und mit 2 *l* Wasser während 16 Stunden mazeriert. Das Fleischwasser wird abgepreßt, ½ Stunde gekocht, filtriert; darauf wird 3% Agar hinzugefügt und 3 Stunden gekocht; alsdann wird zu dem Agar 1% Pepton, 0·5% Kochsalz und 1% Nutrose (diese kann auch fehlen), in ¼ *l* kalten Wassers unter leichtem Anwärmen gelöst, hinzugefügt, bis zum Lackmusneutralpunkt mit Sodalösung alkalisiert, 1 Stunde gekocht und durch Leinwand filtriert. Der nun fertige Agar reagiert deutlich sauer; er wird jetzt auf kleine, 200—300 *ccm* haltende Kolben gefüllt, die, wenn sie aufbewahrt werden sollen, in gewöhnlicher Weise dreimal sterilisiert werden. — Kurze Zeit vor dem Gebrauche werden bestimmte Mengen dieses Agars verflüssigt und auf einen Alkaleszenzgrad gebracht, welcher 1·8% Normalnatronlauge unter dem Phenolphthaleinneutralpunkte entspricht, falls keine Nutrose zugesetzt ward, bzw. 3·5% Normalnatronlauge bei Nutrosezusatz. Auf 100 *ccm* des heißen Agars wird 1 *ccm* einer Lösung von Malachitgrün I (Höchst) 1 : 60 Aqu. dest. zugefügt und gut vermischt. Der nunmehr fertige Nährboden wird zu Platten ausgegossen.

Lackmus-Nutrose-Nährböden. Lackmus-Nutrose-Traubenzuckerlösung (nach *Barsiekow*). Eine Mischung von 10 *g* käuflicher Nutrose, 5 *g* Kochsalz und 1000 *g* Wasser wird im Dampftopf 2—3 Stunden lang gekocht und so lange filtriert, bis sie völlig klar durchläuft. Weiterhin werden 50 *ccm* Lackmuslösung (nach *Kahlbaum*) im Wasserbade 15 Minuten lang gekocht, darauf mit 10 *g* Traubenzucker versetzt und nochmals 6—8 Minuten lang gekocht. Auch diese Lösung wird filtriert, bis sie klar abläuft. Alsdann werden beide Lösungen im noch warmem Zustande gut vermischt und auf Röhrchen abgefüllt, die dann noch an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 10 Minuten im Dampftopf sterilisiert werden.

In ganz analoger Weise wird die Lackmus-Nutrose-Milchzuckerlösung und die Lackmus-Nutrose-Mannitlösung hergestellt.

Lackmus-Molke (nach *Petruschky*). Milch wird mit gleichen Mengen Wassers auf 40—50° C angewärmt und mit genau soviel verdünnter Salzsäure versetzt, daß alles Kasein ausfällt. (Die für das Gesamtquantum nötige Salzsäuremenge berechnet man am besten nach vorherigem Ausprobieren an einem kleinen abgemessenen Milchquantum; Zusatz größerer Säuremengen, als zur Kaseinausfällung eben notwendig ist, ist nicht empfehlenswert.) Alsdann wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat durch Zusatz von Sodalösung genau neutralisiert. Nach 2stündigem Kochen wird abermals die Neutralisierung vorgenommen und nochmals filtriert und gekocht. Die Molke soll wasserklar aussehen oder aber einen grünlichgelben Farbenton aufweisen. Alsdann wird soviel sterile Lackmuslösung (etwa 5 *ccm* auf 100 *ccm* Molke) hinzugefügt, daß der Nährboden eine neutral-violette Farbe annimmt, abgefüllt und sterilisiert. An Stelle der Salzsäure kann zur Kaseinausfällung auch Lab mit Vorteil verwendet werden. *Lackmus-Molke.*

Die Herstellung einer guten Lackmusmolke ist nicht leicht und erfordert viel Übung. Es empfiehlt sich daher, dieselbe von *Kahlbaum* in Berlin fertig zu beziehen.

Zur Erzielung isolierter Kolonieen aus Bakteriengemischen dient das von *R. Koch* angegebene Plattenverfahren. *Plattenverfahren.*

Bei der Herstellung von Gelatineplatten wird in ein Röhrchen flüssiger Gelatine von etwa 35° C eine Öse des Untersuchungsmaterials mittelst einer ausgeglühten Platinöse übertragen und nach Verreibung an der Wand des Glases darin gleichmäßig verteilt. Untersuchungsmaterial, welches von vornherein als sehr bakterienreich angesehen werden muß, wird vorher mit entsprechenden Mengen steriler Bouillon verdünnt. Die Verteilung hat nicht etwa durch Schütteln zu geschehen, weil sich hierbei Blasen bilden, welche bei der Erstarrung der Gelatine die Brauchbarkeit der Platte beeinträchtigen würden, sondern durch Drehen und gleichzeitiges abwechselndes Heben und Senken der Mündung des Röhrchens. Es muß hierbei vermieden werden, daß die Gelatine den Wattebausch berührt, weil letzterer sonst anklebt. Von dem Inhalt dieses ersten Röhrchens werden nunmehr mit der von neuem ausgeglühten und wieder erkalteten Platinöse 3 Ösen auf ein zweites Gelatineröhrchen übertragen und nach gleichmäßiger Verteilung mit wiederum sterilisierter Öse ebenso 3 Ösen aus dem zweiten in ein drittes. Man hat dann 3 verschiedene Verdünnungen des Ausgangsmaterials in gleichmäßiger Verteilung und gießt jetzt die flüssige Gelatine in vorher sterilisierte Petrischalen, woselbst sie alsbald erkaltet und erstarrt. Wenn diese Gelatineplatten 24 Stunden bei 22° gehalten werden, so wachsen aus den isoliert liegenden Bakterien isolierte Kolonieen aus, welche nur die eine Art von Mikroorganismen enthalten; es ist somit bei vorsichtiger Abimpfung auf andere Nährböden die Gewinnung einer Reinkultur ermöglicht.

Man kann auch fertig gegossene und erstarrte Platten steriler Gelatine durch Oberflächenaussaat mit dem Untersuchungsmaterial beschicken, indem man mittelst der infizierten Platinöse auf ihnen einzelne Striche zieht, ohne den Platindraht inzwischen abzuglühen. Die Menge der an der Nadel haftenden Bakterien wird auf diese Weise allmählich

so verringert, daß man auf den späteren Strichen völlig isolierte Kolonieen der Bakterien erhält.

Für die Beschickung der Agarplatten ist die Oberflächenaussaat das gebräuchlichere Verfahren. Man gießt hier in sterile Schalen den verflüssigten Nährboden in etwa 3 *mm* dicker Schicht aus und läßt ihn erstarren. Da sich aus dem Agar beim Erstarren Kondenswasser auspreßt, welches die Keimtrennung erschweren würde, muß die Agaroberfläche abgetrocknet werden. Man erreicht dies dadurch, daß man die Platten für kurze Zeit offen, mit der Fläche nach unten gerichtet, in einen 60°-Schrank oder aber für längere Zeit in einen 37°-Schrank stellt, bis das Kondenswasser verdunstet ist. Nunmehr sind die Platten gebrauchsfertig. Es wird ein je nach dem mutmaßlichen Keimgehalt kleineres oder größeres Tröpfchen des Untersuchungsmaterials auf die Oberfläche der ersten Platte gebracht und mittelst eines ausgeglühten, rechtwinklig abgebogenen Glas- oder Platinstabes oder eines Platinpinsels oder sterilen Wattebäuschchens durch längeres Reiben über die ganze Oberfläche gleichmäßig ausgebreitet. Ohne daß inzwischen ein Ausglühen des Verteilungsinstrumentes erfolgt, wird durch letzteres die Oberfläche einer zweiten und weiterhin noch einer dritten Platte beschickt. Es werden zuletzt an dem Instrument nur so wenige Keime haften, daß diese an den Stellen, an welchen sie mit dem Nährboden in Berührung kommen, vollständig getrennt voneinander liegen und zu isolierten Kolonieen auswachsen.

Auch für die Herstellung von Agarplatten kann das für die Anlegung der Gelatineplatten beschriebene Verdünnungsverfahren mitunter in Frage kommen, wenn diejenige Bakterienart, deren Untersuchung es gilt, an der Oberfläche des Nährbodens weniger sicher wächst, als in inneren Schichten desselben. Wir werden bei der Besprechung der Anaërobenzüchtung darauf zurückkommen.

Agarplatten werden umgekehrt, d. h. mit der Oberfläche des Nährbodens nach unten gerichtet, in den Brutschrank gestellt. Man vermeidet auf die Weise, daß das Kondenswasser, welches sich in geringeren Mengen auch später noch ausscheidet, die einzelnen Kolonieen zum Konfluieren bringt.

Der Hauptzweck des Plattenverfahrens ist, wie bereits erwähnt wurde, die Erzielung isolierter Kolonieen. Von diesen impft man, wenn man Reinkulturen der einzelnen Arten zwecks späterer genauerer Untersuchung erhalten will, vorsichtig ab und überträgt die so gewonnenen Kulturen auf die Oberfläche schräg erstarrter Agarröhrchen.

Züchtung bei bestimmten Temperaturen.

Zum Wachstum benötigen die Bakterien bekanntlich bestimmte Temperaturen, die für die pathogenen Mikroorganismen zwischen 15 und 40° C liegen und ihr Optimum bei Körperwärme finden. Die Züchtung bei konstanter Temperatur wird durch das Einstellen der Kulturen in besondere Brutschränke ermöglicht, die aus doppelwandigen und mit einem schlechten Wärmeleiter umgebenen Kästen aus Kupferblech bestehen. Das zwischen beiden Wänden befindliche Wasser wird von unten her durch Gas erwärmt und durch sinnreiche Einrichtungen (Thermoregulatoren) auf derjenigen Temperatur gehalten, die jeweils benötigt wird.

Oberflächenkulturen in Reagensgläsern.

Außer dem Plattenverfahren kommt bei der Verwendung fester Nährböden noch die Aussaat des Bakterienmaterials auf Agar bzw.

Gelatine oder Serum in Betracht, die in Reagensröhrchen in schräger Schicht erstarrt sind. Hier wird die bakterienhaltige Masse mit der Platinöse auf die Oberfläche des Nährmediums übertragen und dort gleichmäßig verteilt. Meist wird dieses Verfahren zur Fortzüchtung von Reinkulturen benutzt. Man kann auch hier isolierte Kolonieen erzielen, wenn man nicht zuviel Material überträgt und dieses derart auf der Oberfläche ausbreitet, daß an den zuletzt von der Platinöse berührten Stellen nur einzelne Keime haften bleiben. Man kann auch das Ausgangsmaterial vor der Aussäung stark verdünnen. Will man bei Weiterverarbeitung von Reinkulturen dichtere Kulturrasen in Agar- oder Blutserumröhrchen erzielen, so verteilt man das Ausgangsmaterial zunächst im Kondenswasser des Röhrchens und breitet dieses mit der Öse über die ganze Oberfläche aus.

Stichkulturen. Stichkulturen in gerade erstarrten Agar- und Gelatineröhrchen werden so angelegt, daß man mit einer geraden langen Platinnadel, die mit dem Bakterienmaterial infiziert wurde, bei horizontaler Haltung des Röhrchens in die mittleren Partieen des Nährsubstrates tief einsticht und die Nadel dann vorsichtig zurückzieht. *Schüttelkulturen.* Zwecks Anlegung von Schüttelkulturen müssen die Nährmedien — es kommen nur Agar- und Gelatine in Betracht — zunächst aufgeschmolzen werden. Gelatine impft man bei etwa 30° C, Agar bei etwa 40° C, indem man das Ausgangsmaterial in dem flüssigen Substrat mit der Platinöse gut verteilt und dann den Nährboden erstarren läßt. Stärkeres Schütteln soll vermieden werden, weil sich hierbei Blasen bilden, die nach dem Erstarren für die Betrachtung der Kulturen störend wirken.

Über die Beschickung flüssiger Nährsubstrate braucht näheres nicht gesagt zu werden. Sie geschieht am besten derart, daß man das Ausgangsmaterial an der Wand des Kulturgefäßes zunächst verreibt, dann allmählich mit der Kulturflüssigkeit hinabspült und in ihr gleichmäßig verteilt.

Anaërobenzüchtung. Die bisherigen Ausführungen betrafen die Züchtung der aërob wachsenden Bakterien. Wenn es sich um Kultivierung solcher Arten handelt, welche sich nur in sauerstofffreier Atmosphäre entwickeln, so muß der Sauerstoff sowohl aus dem Kulturmedium selbst entfernt werden, als auch aus der mit letzterem in Verbindung stehenden Luft. Die Verdrängung des Sauerstoffes aus dem Kulturmedium selbst geschieht dadurch, daß dasselbe vor der Verwendung etwa $^1/_2$ Stunde lang im Wasserbade gekocht und dann schnell, eventuell unter Zuhilfenahme von Eiswasser, abgekühlt wird. Die Methoden des Sauerstoffabschlusses aus der den Nährboden umgebenden Atmosphäre sind entweder mechanischer Natur oder aber sie beruhen auf Absorption des Sauerstoffes durch chemische Mittel oder endlich auf Verdrängung desselben durch Wasserstoff. Eine mechanische Behinderung des Sauerstoffzutrittes erreichte *Koch* dadurch, daß er dünne Plättchen von Glimmer, die er vorher in der Flamme sterilisiert hatte, auf die fertig beschickten Gelatine- oder Agarplatten legte. Es wuchsen dann anaërobe Bakterien nur unter der Mitte der Platten, während die von den Seiten her unter dieselben eindringende Luft genügte, um ein Wachstum an den Rändern zu verhindern. Dasselbe läßt sich erreichen, wenn man die Oberfläche der fertig beschickten Platten oder Röhrchen mit einer Schicht sterilen

Nährmaterials oder Öls übergießt. Ohne Überschichtung lassen sich anaërobe Verhältnisse in den unteren Partieen hochgefüllter Röhrchen annehmen: es gelingt daher durch Anlegen von Stichkulturen mit langer Nadel ein Wachstum der Anaëroben in den untersten Teilen des Stichkanals zu erzielen. Wenn man das Untersuchungsmaterial in frisch gekochter und bis nahe zum Erstarrungspunkt wieder abgekühlter Gelatine bzw. Agar gut verteilt und in derselben Weise, wie es für das Anlegen der Gelatineplatten beschrieben wurde, Verdünnungen herstellt, kommt es in den untersten Schichten zum Wachstum isolierter Kolonieen, die man nach Zertrümmerung des Glases und etwaiger Zerlegung der Agar- bzw. Gelatinemasse mit sterilem Messer vorsichtig abstechen kann.

Die Entferung der Luft läßt sich bei Reagensglaskulturen nach *Buchners* Vorgang mit Hilfe einer Luftpumpe erzielen. Das Reagensglas wird in seinem oberen Teil ausgezogen und mit einem Gummistopfen versehen, durch welchen ein mit der Luftpumpe in Verbindung stehendes und dicht unter dem Pfropfen endigendes Glasrohr geht. Die Kulturen stehen während des Evakuierens in einem Wasserbade, das für Agarröhrchen auf ca. 40°, für Gelatineröhrchen auf ca. 35° gehalten wird. Nachdem die Luft etwa $^1/_4$ Stunde lang abgesogen wurde, schmilzt man das Röhrchen an der verengten Stelle ab.

Fig. 119.



Anaëroben-kultur nach *Buchner*.

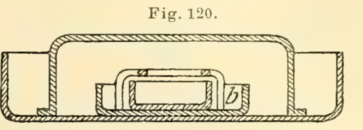
Wenn der Sauerstoff der Luft auf chemischem Wege absorbiert werden soll, so verfährt man nach *Buchner* folgendermaßen: Man setzt das infizierte Röhrchen, welches nur lose mit einem Wattestopfen verschlossen wurde, in ein zweites weiteres Röhrchen, auf dessen Boden sich unter einem Drahtgestell alkalische Pyrogalluslösung befindet. Letztere wird kurz vor dem Schließen des Gefäßes durch Vermischen von 1 *g* Pyrogallussäure mit 1 *ccm* einer $^1/_{10}$%igen Lösung von Liqu. Kal. caust. hergestellt. Das weitere Röhrchen wird mit einem gut passendem Gummistopfen fest verschlossen und an der Verschlußstelle noch mit flüssigem Paraffin bestrichen (Fig. 119). Die Pyrogallussäure absorbiert den im Röhrchen vorhandenen Luftsauerstoff im Verlaufe von 24 Stunden vollständig, so daß man dann das Röhrchen in den Brutschrank setzen kann.

Wenn man dasselbe Verfahren für Plattenkulturen anwenden will, so benutzt man dazu einen sogenannten „Exsikkator“ mit aufgeschliffenem Deckel, auf dessen Boden natürlich dann entsprechend größere Mengen Pyrogalluslösung verbracht werden müssen.

Noch zweckmäßiger ist der von *Slupski* angegebene Apparat, bei welchem eine große absorbierende Fläche einem verhältnismäßig kleinen Luftquantum entspricht (Fig. 120). Der Apparat besteht im wesentlichen aus einer Glasglocke von 15 *cm* Durchmesser und 5 *cm* Höhe, die unten einen etwa $1^1/_2$ *cm* breiten, aufgeschliffenen Rand trägt. Die Glasglocke kommt in eine etwa 10 *cm* hohe Glasschale, auf deren Boden sich eine Doppelschale befindet. In die innere Schale kommt Pyrogallussäure, in die äußere etwas destilliertes Wasser, um sowohl der Innenluft denjenigen Feuchtigkeitsgrad zu verleihen, der das Austrocknen der Bakterien auf Nährsubstraten verhindert, als auch um ein Verschütten der gelösten Pyrogallussäure direkt auf den Boden der großen Schale zu verhüten. Über der Doppelschale stehen auf einem Glasdreifuß die offenen Agarplatten.

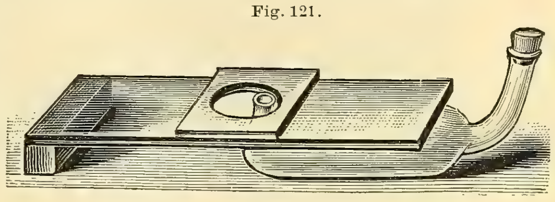
Mit Hilfe der Absorptionsmethode kann man Anaërobe auch in hängenden Tropfen in geeigneter Nährflüssigkeit kultivieren. Man verbringt an den Rand des mit Vaseline umstrichenen Ausschliffes eines hohlen Objektträgers ein Tröpfchen Pyrogallussäure und an eine benachbarte Randstelle ein Tröpfchen Kalilauge. Dann legt man das den hängenden Kulturtropfen tragende Deckglas auf und bringt nun durch vorsichtiges Neigen des Präparates Kalilauge und Pyrogallussäure zum Zusammenfließen. Letzteres gelingt leichter als bei gewöhnlichen Objektträgern bei denjenigen, welche von *Schultze* angegeben wurden und an der Peripherie des Ausschliffes noch eine besondere Rille für die Aufnahme der Chemikalien tragen. *Braatz* hat ferner einen besonderen Objektträger für diese Zwecke konstruiert, dessen ausgeschliffener Teil mit einem birnförmigen, mit alkalischer Pyrogallussäure gefüllten Gefäß in Verbindung zu bringen ist (Fig. 121).

Fig. 120.



Anaërobenapparat nach *Slupski*.

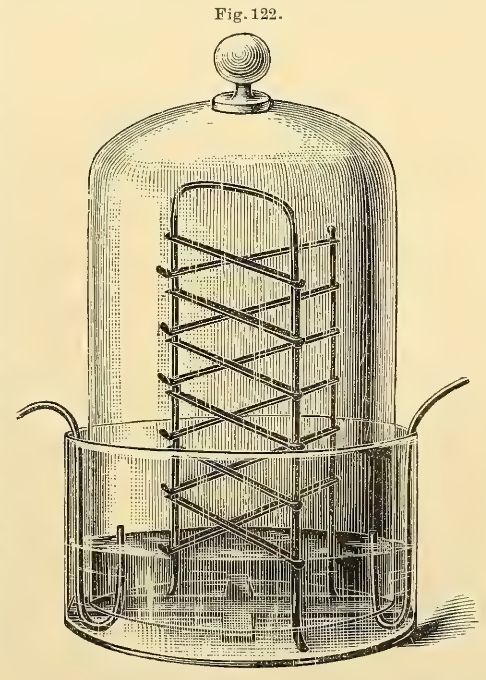
Fig. 121.



Objektträger zur Anaërobenkultur nach *Braatz*.

Während bei den letztgenannten Verfahren die Bakterien in einer Atmosphäre wachsen, die nur Stickstoff und Kohlenstoff enthält, wird bei anderen Methoden die Luft durch eine Wasserstoff-Atmosphäre verdrängt. Der gebräuchlichste Apparat hierfür ist der von *Botkin* angegebene (Fig. 122). Auf einem Drahtgestell können hier mehrere Platten offen in einer weiten Glasschale aufgestellt und mit einer auf einem Drahtkreuz ruhenden Glocke überdeckt werden. Der zwischen Glockenwand und dem nach außen liegenden Rand der Schale befindliche Raum wird mit flüssigem Paraffin ausgegossen. Durch das letztere führen in das Innere der Glocke zwei innen mit Metallspiralen versehene und dadurch in jede gewünschte Form abknickbare Gummischläuche, deren einer mit einem ausgezogenen Glasrohr frei endigt, während der andere zu dem *Kipp*schen Wasserstoffapparat führt. Der aus letzterem austretende Wasserstoff wird zunächst in

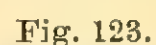
Fig. 122.

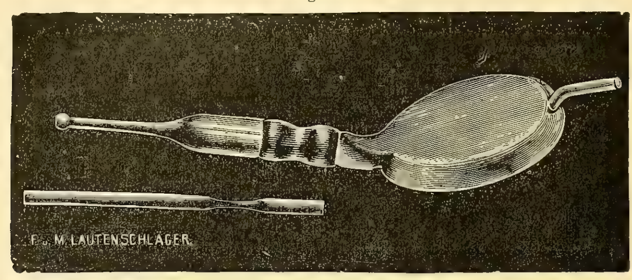


Anaërobenapparat nach *Botkin*.

Jodjodkalilösung und darauf in einer Mischung von Pyrogallussäure und Kalilauge gewaschen und dann in den *Botkin*schen Apparat geleitet. Nachdem er diesen längere Zeit durchströmt und man sich davon überzeugt hat, daß das aus dem Apparat austretende Gas ohne Knall mit ruhiger Flamme brennt, d. h. also reiner Wasserstoff ist, werden beide Gummischläuche durch Quetschhähne abgeschlossen oder vorsichtig herausgezogen und nunmehr der ganze Apparat in den Brutschrank gestellt.

Einzelplatten zur Anaërobenzüchtung hat *Kitasato* empfohlen (Fig. 123). Sie bestehen aus einem birnförmigen flachen Gefäß, aus welchem auf der einen Seite ein engeres Glasrohr austritt, während die ihm gegen-

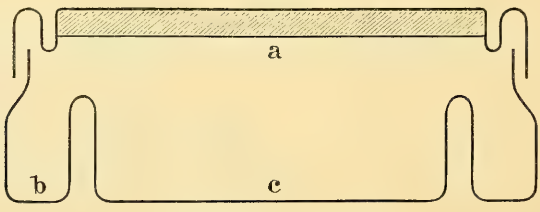

Fig. 123.



Anaërobenschale nach *Kitasato*.

überliegende weitere Öffnung durch einen Gummischlauch mit einem weiteren, allmählich sich verjüngenden Glasrohr verbunden ist. Wenn durch die weite Öffnung der infizierte flüssige Nährboden eingefüllt und erstarrt ist, wird Wasserstoff längere Zeit durchgeleitet und dann nach sorgfältiger Abdichtung der Berührungsstellen zwischen Gummischlauch und Glas sowohl das ab- wie das zuführende Rohr abgeschmolzen.

Fig. 124.



Anaërobenschale nach *Dreuw*.

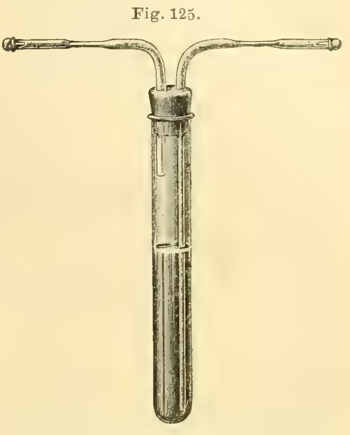
Wenn die Kultur später abgeimpft werden soll, wird die weite Öffnung durch Entfernung des Gummischlauches frei gemacht.

Eine einfache Anaërobenkammer ist auch von *Dreuw* empfohlen worden (Fig. 124). Sie besteht aus 2 gläsernen runden Teilen von der Größe einer Petrischale. Der beimpfte Nährboden kommt in die innere Aushöhlung des Deckels *(a)*. Nach dem Erstarren wird in den ringförmigen Behälter *b* der unteren Schale konzentrierte Pyrogallussäurelösung gegossen und in dieselbe 2—4 erbsengroße Stückchen Kali caust. fus. gelegt. Der Deckel wird darauf sofort mit der unteren Schale luftdicht nach außen verbunden durch einen auf der Außenseite luftdicht gummierten Heftpflasterstreifen (Paraplast), der fest dem seitlichen Rande der Kammer angedrückt werden

muß. Eventuell wird noch ein Gummireifen über das Heftpflaster gezogen. Für Anaërobe, die viel Gas erzeugen, werden zweckmäßig noch Klammern angebracht, die verhindern sollen, daß der Gasdruck den Deckel in die Höhe treibt. Die Vorzüge dieser Kammer, die von *Karl Zeiss*-Jena zu beziehen ist, bestehen hauptsächlich in deren Handlichkeit und in der Möglichkeit einer direkten und fortwährenden Beobachtung der Kolonieen, die ohne Störung des Wachstums erfolgen kann.

Um aus infizierten Kulturröhrchen oder -Kölbchen die Luft durch Wasserstoff verdrängen zu können, genügt die einfache, von *Fraenkel* und *Hueppe* angegebene Vorrichtung, daß man das Gefäß durch einen doppelt durchbohrten Gummistopfen verschließt. Von den durch den Stopfen gehenden, rechtwinkelig abgebogenen und ausgezogenen Glasrohren steht das eine, bis auf den Boden des Kulturröhrchens reichende mit dem *Kipp*schen Apparat in Verbindung, während das andere nur bis dicht unter dem Stopfen reicht und außen frei endigt (Fig. 125). Wenn aus letzterem reiner Wasserstoff austritt, werden beide Rohre an der verengten Stelle abgeschmolzen. Der Gummistopfen ist vor dem Durchleiten des Gases überall, wo er mit Glas in Berührung kommt, durch Paraffin sorgfältig abzudichten.

Fig. 125.



Anaërobenröhrchen nach *Fraenkel* und *Hueppe*.

II. Die wichtigsten Färbemethoden.

Allgemeines über Bakterienfärbung.

Zur Färbung der Bakterien werden fast ausschließlich die zuerst von *Weigert* hierfür empfohlenen Anilinfarben benutzt, und zwar die basischen Anilinfarbstoffe. Als wichtigste Präparate sind hier zu nennen Fuchsin, Methylenblau, Safranin, Vesuvin (Bismarckbraun), Gentianaviolett, Methylviolett, Methylgrün. Saure Anilinfarbstoffe sind zur Färbung von Bakterienzellen ungeeignet, sie kommen nur bei Schnittfärbungen zur Verwendung, wenn es gilt, eine Kontrastfärbung der Gewebe gegenüber den Bakterien zu erreichen (Eosin, Fluorescin, Säurefuchsin, Congo usw.).

Die Färbung der Bakterienzelle ist in letzter Instanz ein mikrochemischer Prozeß, d. h. es findet eine Umsetzung gewisser Gruppen des Farbstoffes mit entsprechenden Gruppen der färbbaren Bakteriensubstanz statt. Aber physikalische Momente, wie sie z. B. bei der Bildung von Niederschlägen am deutlichsten, und zwar störend zutage treten, sind bei allen Färbungsverfahren mit wirksam. Da die einzelnen Farben nicht zu allen Teilen des chemisch differenten Bakterienleibes die gleiche Affinität haben, so gelingt mit Hilfe bestimmter Färbemethoden die Differenzierung der einzelnen Zellsubstanzen. Dasselbe gilt in noch höherem Maße für die Bestandteile der ganzen Präparate. Man kann hier die Bakterien von den Gewebszellen und auch verschiedene Bakterienarten untereinander durch bestimmte Methoden färberisch differenzieren. Entweder beruht eine solche Differenzierung darauf, daß bestimmte Elemente den Farbstoff früher annehmen als andere, man wird dann die Färbung zur

rechten Zeit zu unterbrechen haben (progressive Färbemethoden), oder aber diejenigen Elemente, die den Farbstoff besonders intensiv angenommen haben, geben ihn bei Anwendung von Entfärbungsmitteln (Wasser, verdünnter Alkohol, Säuren usw.) schwerer ab, als die anderen Zellen bzw. Zellbestandteile, man wird dann durch vorsichtige Entfärbung die resistenteren Gebilde differenzieren können (regressive Färbemethoden).

Auf dem Prinzip des verschiedenen Elektionsvermögens der einzelnen Farben beruht auch die Kontrastfärbung, die im Gegensatz zur einfachen oder monochromatischen Färbung polychromatische Färbung genannt wird. Sie wird entweder dadurch erreicht, daß man die einzelnen Farblösungen nacheinander oder aber als Farbgemische verwendet.

Manche Bakterienzellen oder einzelne Bestandteile derselben nehmen die wässerigen Anilinfarblösungen ohne weiteres nicht an, sondern es bedarf hier gewisser vorbereitender Maßnahmen. Diese können entweder physikalischer Natur sein (Erwärmen der Farblösungen) oder aber chemischer Art. Die chemischen Mittel, welche hier in Frage kommen, nennt man „Beizen", und zwar bezeichnet man als „echte Beizen" solche Stoffe, welche direkt die Farbempfindlichkeit der zu tingierenden Substanzen erhöhen, als „unechte Beizen" im Gegensatz hierzu diejenigen Mittel, welche die Dissoziationsfähigkeit des Substrates für die Farbsalze erhöhen und daneben die Diffusibilität der Materie für den Farbstoff erleichtern.

Allgemeines über Farblösungen.

Von den Farbstoffen stellt man sich am zweckmäßigsten zunächst Stammlösungen dar, indem man soviel des Farbstoffes mit absolutem Alkohol übergießt, daß ein Teil ungelöst bleibt. Diese gesättigten alkoholischen Stammlösungen sind, namentlich wenn sie in braunen Gefäßen aufbewahrt werden, unbegrenzt haltbar. Von ihnen aus kann man die zur Bakterienfärbung zu benutzenden wässerigen Farblösungen jederzeit leicht herstellen, wenn man sie nach Filtration mit der etwa zehnfachen Menge destillierten Wassers mischt. Diese Lösungen sollen durchsichtig sein und werden öfters erneuert.

Welche von den Farblösungen man für den Einzelfall wählen soll, hängt von der Art des Präparates und auch von der Vorliebe des Untersuchers ab. Mit Methylenblau gefärbte Präparate blassen leichter aus, als Fuchsinpräparate, letztere färben jedoch den Untergrund (Schleim, Zellen usw.) intensiver mit und sind daher für Gewebssaftausstriche weniger empfehlenswert. Man erzielt klarere Präparate eher dadurch, daß man stark verdünnte Farblösungen länger einwirken läßt, als wenn man mit konzentrierteren Lösungen kürzere Zeit färbt.

Von besonderen Farblösungen, die häufiger verwendet werden, seien folgende genannt:

Löfflers Methylenblau.

*Löffler*sche Methylenblaulösung ist zusammengesetzt aus 30 *ccm* gesättigter alkoholischer Methylenblaulösung und einer Lösung von 1 *ccm* 1%iger Kalilauge in 100 *ccm* destillierten Wassers. Diese Farblösung ist lange Zeit haltbar und färbt sehr intensiv.

Karbolfuchsin.

Karbolfuchsinlösung (nach *Ziehl-Neelsen*) besteht aus 10 *ccm* gesättigter alkoholischer Fuchsinlösung und 100 *ccm* 5%iger Karbolsäure. In analoger Weise sind zusammengesetzt Karbolmethylenblaulösung und Karbolgentianaviolettlösung. *Kühne* empfiehlt 1·5 *g* Methylenblau in 10 *ccm* Alk. abs. zu lösen und 100 *ccm* 5%iger Phenollösung

zuzufügen. Diese Farbstoffe halten sich infolge ihres Phenolgehaltes länger rein, als gewöhnliche wässerige Lösungen. Sie können auch im Verhältnis 1 : 3 angewendet werden, wenn Überfärbung sicher vermieden werden soll. Sie sind jedenfalls bedeutend haltbarer und empfehlenswerter als die Anilinwasser-Farblösungen. Diese werden derart hergestellt, daß in einem Reagensglas eine geringe Menge hellen Anilinöls, die eben die Kuppe bedeckt, mit soviel destilliertem Wasser übergossen wird, daß das Glas etwa zur Hälfte gefüllt ist. Man schüttelt dann kräftig durch, bis das Öl im Wasser gleichmäßig verteilt ist, und filtriert durch ein angefeuchtetes Filter. Das Filtrat, das wasserklar sein soll, versetzt man dann mit soviel Farblösung (namentlich kommt Fuchsin und Gentianaviolett in Betracht), bis sich an der Oberfläche ein schillerndes Häutchen bildet, und filtriert abermals. Vor der Verwendung empfiehlt es sich, die Lösung 24 Stunden stehen zu lassen. Die Anilinwasserfarblösungen färben sehr intensiv, weil durch das Öl eine leichtere Diffusibilität des Farbstoffes geschaffen wird. Sie zersetzen sich aber, ebenso wie das Anilinwasser selbst, sehr schnell. *Anilinwasser-Farblösungen.*

Kontrastfärbungen für Ausstrichpräparate. Doppelfärbungen mit Eosin und Methylenblau erreicht man am besten dadurch, daß man die Präparate zunächst in einer dünnen wässerigen Eosinlösung so lange färbt, bis sie deutlich rosa erscheinen und dann für wenige Sekunden mit verdünnter Methylenblaulösung übergießt. Darauf Wasserspülung. Auch kann man eine Mischung von 30 *ccm* *Löffler*scher Methylenblaulösung und 10 *ccm* gesättigter alkoholischer Eosinlösung 1/2 Minute lang einwirken lassen. — Nach *Pick* und *Jakobsohn* soll man 8—10 Sekunden in einer Mischung von 15 Tropfen *Ziehl*schen Karbolfuchsins mit 8 Tropfen gesättigter alkoholischer Methylenblaulösung und 20 *ccm* Aq. dest. färben. Die Bakterien erscheinen dunkelblau, Zellkerne hellblau, sonstige Gewebselemente rosa. *Eosin-Methylenblau-Färbung.*

Färbung nach *Gram*. Die Ausstrichpräparate werden zunächst 2 1/2 Minuten lang mit Karbolgentianaviolett gefärbt und darauf ohne Wasserspülung i. g. 1 1/2 Minuten lang mit *Lugol*scher Lösung übergossen (Jod 1·0, Jodkali 2·0, Aq. dest. 300·0), die man immer wieder abtropfen läßt. Alsdann wird 10%iger Acetonalkohol aus einer Pipette aufgeträufelt und solange immer wieder erneuert, als der abfließende Alkohol noch gefärbt erscheint. Erst dann erfolgt gründliche Wasserspülung. Als Kontrastfarbe wird nunmehr eine dünne Vesuvin- oder Fuchsinlösung (1 : 10) 1/2 Minute lang angewendet. Wenn gramnegative Bakterien vorliegen, erscheint dann das Präparat, gegen einen hellen Hintergrund betrachtet, mattgelb oder mattrot gefärbt. *Gramsche Färbung.*

Von besonderen Färbemethoden für Schnittpräparate sind folgende zu nennen:

Einfache Färbung von Schnittpräparaten nach *Pfeiffer*: Die Schnitte werden zunächst in *Ziehl*schem Karbolfuchsin 1 : 10 30 Minuten vorgefärbt und dann in ein Schälchen mit 60%igem Alkohol, dem 1—2 Tropfen Essigsäure zugesetzt sind, verbracht. Sobald die Schnitte eine graurote Farbe annehmen, kommen sie in absoluten Alkohol, dann in Xylol und werden schließlich in Kanadabalsam eingelegt. *Einfache Färbung von Schnittpräparaten.*

Nach *Löffler* geschieht die Vorfärbung 5 Minuten lang mit *Löfflers* Methylenblau und die Differenzierung 10—20 Sekunden lang

in 1%iger Essigsäure. Danach absoluter Alkohol, Xylol, Kanadabalsam.

Mit Gentianaviolett wird eine einfache Schnittfärbung dadurch erreicht, daß man eine wässerige Lösung dieses Farbstoffes etwa 30 Minuten lang einwirken läßt. Die dunkelvioletten Schnitte kommen dann für kurze Zeit in 60%igen Alkohol, später in absoluten Alkohol, bis sie hellviolett werden. Darauf Xylol und Kanadabalsam.

Kontrastfärbungen für Schnittpräparate.

Kontrastfärbungen für Schnittpräparate. Besonders empfehlenswert ist die *Kühne-Weigert*sche Methode: Die Schnitte werden 3 Minuten lang in Lithionkarmin (Karmin 2·5—5·0 *g* gelöst in 100 *ccm* einer gesättigten wässerigen Lösung von Lithion carbonicum) vorgefärbt, darauf in Salzsäurealkohol (Salzsäure 3 + 100 *ccm* 70%iger Alkohol) kurz abgespült und in destilliertes Wasser verbracht. Alsdann werden sie 5—10 Minuten lang in einer Kristallviolettlösung (1 *ccm* einer 10%igen alkoholischen Kristallviolettlösung + 10 *ccm* Aq. dest. + 1 Tropfen Salzsäure) gefärbt und darauf in *Lugol*sche Lösung verbracht, bis sie schwarze Farbe annehmen (etwa 1 bis 2 Minuten). Alsdann wird die *Lugol*sche Lösung mit Fließpapier abgetupft und so lange Anilinöl auf den Schnitt geträufelt, bis mit demselben keine violetten Farbwolken mehr abgehen und der Schnitt wieder die Karminfarbe angenommen hat. Darauf Aufhellen mit Xylol und Einlegen in Kanadabalsam.

Gramsche Färbung für Schnitte.

Die *Gram*sche Färbung für Schnitte gestaltet sich folgendermaßen: Die Schnitte werden zunächst in Anilinwassergentianaviolett 5—30 Minuten lang gefärbt und dann für 1—2 Minuten in *Lugol*sche Lösung gebracht. Darauf kommen sie in ein Schälchen mit Alkohol so lange, bis sie nahezu entfärbt sind. Nach Wasserspülung folgt die Gegenfärbung mit einer dünnen Vesuvinlösung, bis der Schnitt eine mattgelbe Farbe angenommen hat. Darauf Abspülung in zuerst 60%igem, dann absolutem Alkohol, Aufhellen in Xylol, Einbetten in Kanadabalsam. (An Stelle der Vesuvinlösung kann auch folgende Farblösung verwendet werden: Karmin 1·6 + Aq. dest. 50·0 + Ammoniak 1·0. Pikrinsäurezusatz, bis sich ein Niederschlag bildet; dieser wird in etwas Ammoniak gelöst. Zusatz einiger Tropfen Karbolsäure zur Lösung.)

Kapselfärbung.

Kapselfärbung. Die Kapseln der Bakterien lassen sich mitunter zur Darstellung bringen, wenn man die Deckglasausstrichpräparate längere Zeit mit Karbolfuchsin oder *Löffler*schem Methylenblau färbt. Als besondere Verfahren zur Darstellung der Bakterienkapseln seien folgende erwähnt:

Methode nach *Johne:* Färbung der Präparate 1—2 Minuten lang in erwärmter 2%iger wässeriger Lösung von Methylviolett oder Gentianaviolett. Darauf Wasserspülung und Differenzierung in 1—2%iger Essigsäure 10 Sekunden lang. Nach abermaliger Wasserspülung werden die Präparate in Wasser (nicht in Kanadabalsam!) eingelegt und untersucht.

Nach *Räbiger* werden die Präparate ohne vorherige Fixierung in folgender Lösung 20 Sekunden lang gefärbt: 20 *g* Gentianaviolett + 200 *ccm* Formalinlösung, tüchtig verrührt und nach mehrstündigem Stehenlassen filtriert. Darauf Wasserspülung, Trocknen, Einlegen in Kanadabalsam.

Wenn die Bakterienkapseln in Schnitten zur Darstellung gebracht werden sollen, empfiehlt sich folgendes von *Friedländer* angegebenes

Verfahren: Die Schnitte werden im 37°-Brutschrank 24 Stunden lang mit Gentianaviolett (50 *ccm* konzentrierte alkoholische Gentianaviolettlösung + 100 *ccm* Aq. dest. + 10 *ccm* Eisessig) gefärbt und darauf in 1%iger Essigsäure so lange differenziert, bis sie eine hellviolette Färbung angenommen haben. Alsdann folgt die Entwässerung in Alkohol, Aufhellung in Xylol und Einbettung in Kanadabalsam.

Sporenfärbung.

Sporenfärbung. Nach *Möller:* Um etwaige Fetttröpfchen, die nach der Färbung Sporen vortäuschen könnten, zu entfernen, wird das fixierte Präparat zunächst 2 Minuten lang mit Chloroform übergossen. Darauf folgt Wasserspülung und Einlegen des Präparates für 2 Minuten in 5%ige Chromsäure. Nach abermaliger Wasserspülung wird mit wässeriger Karbolfuchsinlösung unter Erwärmen 1 Minute lang gefärbt. Die Entfärbung erfolgt 5 Sekunden lang in 5%iger Schwefelsäure, die Gegenfärbung der Bakterienleiber nach Wasserspülung ½ Minute lang in wässeriger Methylenblaulösung. Darauf Wasserspülung, Trocknen und Einlegen in Kanadabalsam.

Nach *Klein* wird die sporenhaltige Agarkulturmasse in geringer Menge Kochsalzlösung aufgeschwemmt und, mit der gleichen Menge Karbolfuchsin vermischt, unter gelinder Erwärmung 10—30 Minuten stehen gelassen. Dann erst werden Deckglasausstrichpräparate aus der Aufschwemmung in der gewöhnlichen Weise angefertigt und fixiert. Die Präparate werden dann in 1%iger Schwefelsäure 1—2 Sekunden lang entfärbt und in Wasser abgespült. Die Gegenfärbung geschieht 3—4 Minuten lang mit verdünnter Methylenblaulösung.

Färbung der Babès-Ernstschen Körperchen.

Zur Färbung der *Babès-Ernst*schen Körperchen ist besonders empfehlenswert die von *M. Neisser* angegebene Methode: Die Präparate werden für 1—3 Sekunden mit folgender Lösung gefärbt: Methylenblau 0·1, 96%iger Alkohol 2 *ccm*, Eisessig 5·0, Aq. dest. ad 100. Nach kräftiger Wasserspülung wird mit einer 2‰igen wässerigen Vesuvinlösung 3—5 Sekunden lang nachgefärbt und abermals tüchtig mit Wasser abgespült.

Piorkowsky empfiehlt, die Präparate zunächst ½—1 Minute mit alkalischer Methylenblaulösung unter leichtem Erwärmen zu färben, dann vorsichtig, etwa 5 Sekunden lang, mit 3%igem Salzsäurealkohol zu entfärben und nach tüchtiger Wasserspülung mit 1%iger wässeriger Eosinlösung nachzufärben.

Geißelfärbung.

Geißelfärbung. Wenn man gute Geißelpräparate erhalten will, muß man sehr stark verdünnte Aufschwemmungen am besten aus jungen Agarkulturen herstellen und diese auf völlig fettfreien Deckgläschen gleichmäßig ausstreichen. Die Fixierung muß sehr schonend, unter Vermeidung übermäßiger Erhitzung erfolgen.

Methode nach *Löffler:* Als Beize dient folgende Lösung: 10 *ccm* einer 20%igen Tanninlösung + 5 *ccm* kalt gesättigter Ferrosulfatlösung + 1 *ccm* wässeriger oder alkoholischer Fuchsinlösung. Die Ausstrichpräparate werden mit dieser Beize ½—1 Minute lang unter Erwärmen bis zur Dampfbildung behandelt und dann gut mit Wasser abgespült. Die Beize muß sorgfältig, auch von den Rändern des Präparates durch Abtupfen mit Fließpapier entfernt werden. Darauf Spülung mit absolutem

Alkohol und Färbung mit Anilinwasser-Fuchsinlösung, der 1%ige Natronlauge bis zum Eintritt der Schwebefällung, d. h. bis zur beginnenden Trübung, zugesetzt ist, 1 Minute unter Erwärmen bis zur Dampfbildung. Alsdann Wasserspülung, Trocknen, Einlegen in Kanadabalsam.

Die erwähnte Zusammensetzung der Beize ist nicht für alle Bakterienarten geeignet, es müssen ihr vielmehr für manche Arten, z. B. Typhusbazillen einige Tropfen 1%iger Natronlauge, für andere wieder, z. B. Choleravibrionen, entsprechende Mengen verdünnter Schwefelsäure zugefügt werden.

Als empfehlenswerteste Geißelfärbungsmethode muß die Methode nach *Zettnow* gelten, welche eine Modifikation des ursprünglichen *van Ermengem*schen Versilberungsverfahrens ist. Die Beize wird folgendermaßen hergestellt: Man löst 2 *g* Tartarus stibiatus in 40 *ccm* Wasser und weiterhin 10 *g* Tannin in 200 *ccm* Wasser. Zu der auf 50—60° C erwärmten Tanninlösung fügt man zunächst 36—37 *ccm* der Brechweinsteinlösung und erhitzt das Gemisch, bis der Niederschlag sich völlig gelöst hat. Hierauf gießt man einen Teil der klaren Beize in ein Reagensglas und stellt letzteres in kaltes Wasser. Nach völligem Erkalten muß die Beize deutlich getrübt erscheinen; wenn sie zu stark getrübt ist, d. h. milchweiß aussieht, so fügt man zu der Hauptmasse etwas festes Tannin, bleibt sie jedoch durchsichtig, so setzt man noch 1 *ccm* der Brechweinsteinlösung hinzu. Eine gut gelungene Beize soll beim Erkalten in 5 Minuten anfangen, sich zu trüben; der Niederschlag nimmt bei längerem Stehen zu, darf jedoch nicht so stark werden, daß es sich absetzt. Die Beize hält sich, mit einem erbsengroßen Stück Thymol versetzt, monatelang.

Außer der Beize muß man sich noch eine Lösung von Äthylaminsilber herstellen: Man übergießt 2—3 *g* Silbersulfat mit 200 *ccm* Wasser und stellt durch längeres Schütteln eine gesättigte Lösung her. Von dieser gießt man eine beliebige Menge in ein Reagensglas, setzt etwa die gleiche Menge Wasser zu und läßt dann tropfenweise aus einer Pipette soviel 33%ige Äthylaminlösung (fertig käuflich) zufließen, bis der zuerst entstehende gelbbraune Niederschlag von Silberoxyd sich eben wieder gelöst hat und die Flüssigkeit völlig klar geworden ist. Auch diese Lösung ist lange Zeit haltbar; eine etwa nach einigen Tagen auftretende bräunliche Färbung beeinträchtigt ihre Wirkung nicht.

Die Herstellung der Präparate geschieht nun folgendermaßen: Man bringt auf einen Objektträger einen größeren Wassertropfen, dem man 1—2 Ösen einer 2%igen Osmiumsäurelösung zusetzt, und daneben einen kleineren Wassertropfen, in welchem man mit der Platinnadel soviel frische Agarkulturmasse gleichmäßig verteilt, daß er deutlich getrübt erscheint. Nun überträgt man 1 Öse aus dem kleineren Tropfen in den größeren und erzielt dadurch in letzterem eine sehr dünne Aufschwemmung, deren Bakterien durch die Osmiumsäure in vollem Leben abgetötet werden. Von dieser Aufschwemmung wird je 1 Öse auf Deckgläschen gleichmäßig ausgestrichen, die durch Erhitzen auf einem Stück Eisenblech völlig fettfrei gemacht wurden. Die Präparate werden dann nach dem Lufttrockenwerden in der gewöhnlichen Weise zweimal durch die Flamme gezogen und darauf, mit der Schichtseite nach unten liegend, in einem Blockschälchen mit der durch Erwärmen völlig geklärten Beize reichlich übergossen. Man stellt das mit einer Glasplatte bedeckte Schälchen

für 5—7 Minuten auf eine etwa 100° C heiße Stelle, z. B. auf eine über kochendem Wasser liegende Blechplatte. Wenn dann der Deckel entfernt und der Inhalt des Schälchens soweit erkaltet ist, daß er sich eben zu trüben beginnt, wird das Präparat herausgenommen und sehr sorgfältig mit Wasser abgespült. Die Versilberung erfolgt derart, daß nunmehr 3—4 Tropfen des Äthylaminsilbers auf das Präparat geträufelt und erhitzt werden, bis die Flüssigkeit raucht und die Ränder des Ausstriches schwarz erscheinen. Darauf folgt Wasserspülung und Untersuchung in Kanadabalsam. Die Bakterien und ihre Geißeln erscheinen schwarz auf völlig klarem Untergrund.

Färbung von Blutpräparaten nach Manson.

Zur Färbung von Blutparasiten, namentlich von Schmarotzern der roten Blutkörperchen in Ausstrichpräparaten, ist besonders empfehlenswert die Verwendung von Borax-Methylenblau nach *Manson*. Die Farblösung wird durch Lösung von 2·0 *g* Methylenblau med. pur. Hoechst in 100 *ccm* kochender 5%iger Boraxlösung hergestellt und ist lange Zeit haltbar. Vor dem Gebrauch wird sie mit Aq. dest. so verdünnt, daß sie in 1 *cm* dicker Schicht (Reagensglas) eben durchsichtig erscheint. Die Blutausstrichpräparate werden 10—15 Sekunden lang gefärbt und dann gut mit Wasser abgespült. Sie sollen mattgrün aussehen. Die roten Blutkörperchen erscheinen grünlich, die Kerne der Leukozyten und die Blutparasiten sind kräftig blau gefärbt.

Chromatinfärbung.

Die Chromatinfärbung bringt die chromatinhaltigen Zellbestandteile von Protozoen, namentlich von Blutschmarotzern, zur Anschauung und ist also ein Differenzierungsverfahren. Als Begründer dieser Methode ist *Romanowsky* zu nennen, der zu seiner Färbung ein kurz vor dem Färbeakt frisch hergestelltes Gemisch aus einer Eosin- und einer alten (sog. „gereiften“) Methylenblaulösung verwendete. Später wies *Nocht* nach, daß das wirksame Prinzip derartiger Mischungen einem durch Zersetzung des Methylenblaus entstandenen Farbkörper („Rot aus Methylenblau“) zukommt. Nach den Untersuchungen von *Michaelis* handelt es sich hierbei um das Methylenazur. Die Reindarstellung des letzteren war zwar schon *Bernthsen* gelungen, aber das Verfahren war sehr umständlich und kostspielig. Das Verdienst, das Methylenazur auf einfacherem Wege rein dargestellt und somit der Praxis zugänglich gemacht zu haben, gebührt *Giemsa*.

Das Färbeverfahren nach *Romanowsky-Nocht* ist das folgende: Man vermischt 2—3 Tropfen einer 1%igen Eosinlösung mit 1—2 *ccm* Wasser und setzt tropfenweise so lange alkalische Methylenblaulösung hinzu, bis der Eosinton verschwindet. Die alkalische Methylenblaulösung enthält 1% Methylenblau und ½% Soda in Wasser gelöst, sie muß vor der Verwendung einige Tage lang bei 60° C gestanden haben. Auf der eben hergestellten Farbmischung läßt man das Präparat je nach dessen Alter 5—10 Minuten schwimmen, spült dann kräftig mit Wasser, trocknet es und legt es in Kanadabalsam ein. Das Gelingen der Färbung hängt in hohem Grade von der richtigen Mischung und außerdem von der Güte der verwendeten Farbstoffe ab.

Die Färbung nach *Giemsa* bietet den großen Vorteil, daß die nötigen Farbstoffe in einer einzigen, gebrauchsfertigen, haltbaren Lösung vereint sind. Letztere ist von der Firma Dr. *Grübler*-Leipzig zu be-

ziehen und enthält Azur II-Eosin 3·0 *g*, Azur II 0·8 *g*, Glycerin Merck 250 *g*, Methylalkohol (Kahlbaum I) 250·0 *g*. Das Färbeverfahren gestaltet sich nach neueren Vorschriften folgendermaßen: Die dünnen Ausstrichpräparate läßt man lufttrocken werden und fixiert sie 5 bis 10 Minuten lang durch Einlegen in Alkohol absolutus bzw. in ein Gemisch Alkohol-Äther $\overline{aa}$. Alsdann verdünnt man die Farblösung in einem weiten graduierten Meßzylinder mit destilliertem, auf 30—40° angewärmten Wasser derart, daß man (am zweckmäßigsten aus einer Tropfflasche) pro Kubikzentimeter Wasser 1 Tropfen des Farbgemisches zufließen läßt und gut umschüttelt. Die Präparate werden sofort mit der soeben hergestellten Farblösung übergossen und etwa 10—15 Minuten gefärbt. Darauf folgt Abspülen in scharfem Wasserstrahl, Abtupfen mit Fließpapier, Trocknen, Einbetten in Kanadabalsam.

III. Fixierungs- und Einbettungsmethoden für Organstücke.

Sollen Bakterien in Schnitten aus Gewebsstücken des menschlichen oder tierischen Organismus nachgewiesen werden, so bedürfen die letzteren einer besonderen Vorbehandlung. Sie müssen, bevor sie mit dem Mikrotom geschnitten werden können, fixiert, gehärtet, eingebettet und aufgeklebt werden. Die

Fixierung und Härtung.

Fixierung und Härtung erfolgt gleichzeitig meist dadurch, daß man die etwa haselnußgroßen Organstücke in absoluten Alkohol verbringt. Der Alkohol entzieht den Geweben Wasser und wird infolgedessen allmählich verdünnt. Weil der Alkohol ein geringeres spezifisches Gewicht hat, als Wasser, und die Stücke in möglichst konzentriertem Alkohol bleiben sollen, legt man sie nicht auf den Boden des Alkoholgefäßes, sondern bringt unter sie eine dickere Schicht Fließpapier oder Watte, so daß sie in den oberen Alkoholschichten ruhen. Wenn Organstücke in dem Alkohol nicht untersinken, also nicht allseits von ihm umspült werden (z. B. Lungenstücke), so befestigt man sie an Korkscheiben und läßt diese umgekehrt auf dem Alkohol schwimmen. Die Härtung in Alkohol soll je nach der Größe der Stücke 1—3 Tage dauern; es empfiehlt sich, den Alkohol mehrmals zu wechseln.

Wo in den anzufertigenden Schnitten außer den Bakterien auch feinere histologische Details zur Anschauung gebracht werden sollen, ist der Alkohol wegen seiner stark schrumpfenden Eigenschaften als Fixationsmittel nicht empfehlenswert. Man fixiert hier die Gewebe am besten durch Einlegen in 4—10%ige Formollösung für 6—24 Stunden und schließt dann die Alkoholhärtung an. Gute histologische Bilder gewährleistet auch die 24stündige Fixierung in Sublimatessigsäure (1 Teil Eisessig + 3 Teile Sublimat auf 100 Teile Aq. dest.). Es muß dann durch 24stündiges Auswässern zunächst das Sublimat entfernt werden. Darauf kommen die Schnitte in mehrfach zu wechselnden Jod-Alkohol so lange, bis keine Entfärbung des schwachroten Alkohols mehr eintritt, und dann noch für 24 Stunden in absoluten Alkohol ohne Jodzusatz.

Die auf diese Weise gehärteten Organstücke kann man ohne weiteres mit Glyceringelatine (10 *g* Gelatine in 40 *g* Glycerin + 20 *g* Aq. dest. unter Erwärmen gelöst) auf Kork oder Holzwürfel aufkleben und schneiden. Man befeuchtet dann das Mikrotommesser mit 80%igem Alkohol und fängt auch die Schnitte in solchem auf.

Wenn man ein Gefriermikrotom verwenden will, so verfährt man folgendermaßen: Nach oberflächlicher Entfernung des Alkohols durch Abtupfen mit Fließpapier legt man die Stücke für etwa 24 Stunden bei 37° in Anisöl und überträgt sie mit einer kleinen Menge des letzteren auf den Mikrotomtisch, woselbst das Öl durch das Äthergebläse zum Gefrieren gebracht und das Stück mit trockenem Messer geschnitten wird. Die Schnitte werden in 37° warmem Anisöl aufgefangen und aus diesem in mehrfach zu wechselnden absoluten Alkohol übertragen.

Meist bedient man sich besonderer Einbettungsmethoden, die eine schonendere Behandlung der Gewebe und auch die Erzielung dünnerer Schnitte gewährleisten.

Paraffineinbettung.

Paraffineinbettung. Man legt die gehärteten Organstücke für etwa 2—5 Stunden in Xylol, das eventuell 1mal zu wechseln ist. Wenn die Präparate durchsichtig geworden sind, überträgt man sie für ebensolange Zeit in eine Schale mit konzentrierter Lösung von Paraffin in Xylol, die offen an einem warmen Ort, z. B. auf dem Paraffinofen aufgestellt wird. Während das Xylol allmählich verdunstet, dringt das Paraffin in das Innere der Stücke ein. Alsdann kommen sie für etwa 12 Stunden in heißes Paraffin, das man sich durch Vermischen der käuflichen weichen und harten Paraffinsorten so hergestellt hat, daß sein Schmelzpunkt bei etwa 52° C liegt. In den heißen Sommermonaten benutzt man zweckmäßig Paraffin von höherem Schmelzpunkt (etwa 60° C). Die Schale mit dem Paraffin wird in einen Paraffinofen, der auf 50° C eingestellt ist, gesetzt. Wenn die Gewebe von Paraffin völlig durchtränkt sind, nimmt man das Präparat heraus, bringt es in die Stellung, die für das Schneiden als die geeignetste anzusehen ist (man „orientiert“ das Präparat), legt es auf eine saubere Glasplatte, umgibt es mit einem etwa 2 *cm* hohen Rahmen aus Glas, Metall oder Pappe und übergießt es in diesem Rahmen mit heißem Paraffin.

Nach dem Erstarren des letzteren, das durch Eintauchen in kaltes Wasser beschleunigt werden kann, wird das überstehende Paraffin soweit mit dem Messer entfernt, daß man das Organstück in seiner Lage gut übersehen kann. Alsdann wird dasselbe mit flüssigem Paraffin auf ein würfelförmiges Holzklötzchen aufgeklebt und letzteres signiert. Beim Schneiden in Paraffin eingebetteter Organe wird das Messer des Mikrotoms ohne Befeuchtung benutzt. Die Schnitte werden in angewärmtem Wasser aufgefangen und aus diesem auf einem darunter gehaltenen Objektträger glatt ausgebreitet. Wenn das überschüssige Wasser abgesaugt ist, kommen die Objektträger in einen 37°-Brutschrank, bis alles Wasser verdunstet ist und die Schnitte durch Attraktion fest dem Glase anhaften. Alsdann legt man sie in den Paraffinofen, woselbst das Paraffin schmilzt und abfließt. Wenn dies geschehen, wird das Paraffin völlig entfernt durch Spülen in Xylol, letzteres wieder durch Alkohol absolutus. Der Alkohol schließlich wird durch Wasserspülung verdrängt und der Schnitt ist nunmehr zum Färben fertig.

Einbettung in Celloidin.

Für kleinere und leicht zerbrechliche Organe empfiehlt sich die Einbettung in Celloidin. Die in Alkohol gehärteten Stücke kommen zunächst für 1—8 Tage in ein dünnflüssiges Celloidin (Glycerinkonsistenz), das durch Lösung des in harten Tafeln käuflichen Präparates in Alkohol und Äther $\overline{aa}$ hergestellt wurde, darauf mehrere Tage in ein dickflüssiges Celloidin (Sirupkonsistenz). Nachdem sie völlig durchtränkt

sind, werden sie mit dem an ihnen haftenden Celloidin auf Holzwürfel aufgeklebt und mit diesen, nachdem das Celloidin getrocknet ist (etwa 3 Stunden), in 70—80%igen Alkohol übertragen. Wenn die Organe 1 oder 2 Tage in dem Alkohol gelegen haben, sind sie schnittfertig. Das Mikrotommesser wird mit 80%igem Alkohol befeuchtet und die Schnitte in solchem aufgefangen. Das Celloidin braucht nicht wie das Paraffin aus dem Schnitt entfernt zu werden, es nimmt bei der späteren Färbung nur so wenig Farbe an, daß es nicht störend wirkt. Aus dem Alkohol werden die Celloidinschnitte in Wasser übertragen und dann entweder mit Glycerineiweiß oder in der oben beschriebenen Weise durch Attraktion auf Objektträger aufgeklebt und auf diesen gefärbt. Man kann sie auch vorsichtig in die in Blockschälchen enthaltenen Farblösungen übertragen und erst dann zwischen Objektträger und Deckglas einlegen, wenn sie fertig gefärbt sind.

Schnellhärtungs- und Einbettungsmethoden.

Von den zahlreichen Schnellhärtungs- und Einbettungsmethoden sei zunächst die von *Lubarsch* empfohlene erwähnt. Die dünnen Organstücke kommen für 1/4 Stunde in 10%ige Formalinlösung, die mehrmals zu wechseln ist, darauf für 10 Minuten in 90%igen, ebenfalls zu wechselnden Alkohol, dann für 10 Minuten in mehrfach zu erneuernden Alkohol absolutus, dann in klares Anilinöl, bis sie völlig durchsichtig werden (ca. 20—30 Minuten). Das Anilinöl wird durch Xylol entfernt, indem man letzteres so oft erneuert, bis es nicht mehr gelb gefärbt wird. Darauf folgt eine etwa 1 Stunde währende Paraffineinbettung. Die Präparate verbleiben während der ganzen Behandlungszeit bei 50° im Paraffinofen. — Sehr empfehlenswert, wenigstens für kleinere Organstücke, ist die von *Henke* und *Zeller* empfohlene Aceton-Paraffinmethode: Man bringt die Stücke in eine Schale mit reinem Aceton und läßt sie in diesem bei 37°C so lange stehen, bis sie die durch Alkoholhärtung erreichbare Konsistenz angenommen haben, was etwa nach 30—45 Minuten der Fall zu sein pflegt. Darauf werden sie unmittelbar in flüssig gemachtes Paraffin von etwa 55° übertragen und bei 60° 60—75 Minuten darin belassen. Die Stücke werden nun in der früher bei der Paraffineinbettung besprochenen Weise aufgeklebt und sind schnittfertig.

Sachregister.

Die Ziffern bedeuten die Seitenzahlen.

C.

D.

E.

F.

G.

H.

I.

J.

K.

L.

M.

N.

O.

P.

Q.

R.

S.

T.

U.

V.

Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien, III., Münzgasse 6.





